

医学高职高专"十二五"规划教材

病原生物学与免疫学基础

主编　王　岚

河南科学技术出版社

医学高职高专“十二五”规划教材

医用化学
生物化学
解剖学与组织胚胎学
生理学
病理学
病原生物学与免疫学基础
药理学
护理心理学
基础护理学
内科护理学
外科护理学
妇产科护理学
儿科护理学
老年护理学
社区护理学
五官科护理学
中医护理学
急危重症护理学
康复护理学
精神障碍护理学
健康评估
营养与膳食
医学伦理与卫生法规
护理管理学
护理礼仪与人际沟通
临床护理实践技能

策划编辑 李娜娜 马艳茹
责任编辑 马艳茹 林娟萍
责任校对 柯 姣
封面设计 常红岩
版式设计 栾亚平
责任印制 朱 飞

ISBN 978-7-5349-5651-5



定价：41.00 元

医学高职高专“十二五”规划教材

病原生物学与免疫学基础

主编 王 岚

河南科学技术出版社

·郑州·

图书在版编目（CIP）数据

病原生物学与免疫学基础/王岚主编. —郑州：河南科学技术出版社，2012.8

（医学高职高专“十二五”规划教材）

ISBN 978-7-5349-5651-5

Ⅰ.①病… Ⅱ.①王… Ⅲ.①病原微生物-医学院校-教材②免疫学-医学院校-教材 Ⅳ.①R37②R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2012）第184543号

出版发行：河南科学技术出版社

地址：郑州市经五路66号 邮编：450002

电话：（0371）65788001 65788627

网址：www.hnstp.cn

策划编辑：李娜娜 马艳茹

责任编辑：马艳茹 林娟萍

责任校对：柯 姣

封面设计：常红岩

版式设计：栾亚平

责任印制：朱 飞

印 刷：辉县市伟业印务有限公司

经 销：全国新华书店

幅面尺寸：185 mm×260 mm 印张：19.5 字数：464千字

版 次：2012年8月第1版 2012年8月第1次印刷

定 价：41.00元

《医学高职高专“十二五”规划教材》
编审委员会

《病原生物学与免疫学基础》编写人员

主　编　王　岚

副主编　杨荣跃　王玉红

编　者　（按姓氏笔画排序）

王　岚（郑州大学护理学院）

王玉红（郑州铁路职业技术学院）

杨荣跃（洛阳职业技术学院）

杨增茹（南阳医学专科学校）

胡英会（郑州华信学院）

袁学杰（商丘医学专科学校）

蒋莉莉（郑州大学护理学院）

编写说明

我国经济社会的发展和民众生活水平的不断提高，对医药卫生工作提出了越来越高的要求，医药卫生体制的改革方兴未艾，医学高职高专教育面临着前所未有的机遇与挑战。为了促进我省医学高职高专教育事业规范、快速发展，加快构建现代职业教育体系的步伐，河南省卫生职业教育协会和本套教材编审委员会共同组织河南省医学高职高专院校的教育专家和骨干教师，编写了这套医学高职高专“十二五”规划教材。

本套教材编写的指导思想是坚持“以服务为宗旨，以就业为导向，以能力为本位”的职业教育特色，培养具有良好职业道德、职业素质、人文精神和评判性思维能力的高素质应用型医学人才。

在编写过程中，我们力求做到观念新、定位准，认真贯彻“三基”（基本理论、基本知识、基本技能）、“五性”（科学性、先进性、实用性、思想性、启发性）、“三新”（新方法、新理论、新技术）的编写要求。在课程设置中加大心理学、人文和社会科学知识的比重，增强人文关怀意识。基础课教材遵循为专业课教学和临床实践服务的宗旨，以专业岗位“必需、够用”为度，突出理论，强化技能，注重理论联系实际，既避免教材出现科普性倾向，又不能编成学术专著，在符合综合、够用、实用和精简的课程优化原则基础上，着力培养学生的科学思维方法，以及分析问题、解决问题的实际能力。专业课教材第一批为护理专业用书。在编写中我们依据“以健康为中心、以护理职业能力为本位、以护理程序为框架”的精神，对内容进行了精选和更新，在突出护理学“三基”内容的同时，适度反映本学科的新进展，体现护理专业的学科特色，使学生在学习专业知识与技能的同时，不断提升观察、分析、判断、解决问题的能力，以适应当今社区、家庭及临床护理工作的岗位需要，并与国家护士资格认证相衔接，以增强学生的岗位适应性。

在教材结构、表现形式和风格上，我们力求做到适应学生的认知能力、文化基础、学习动机和态度，乃至审美情趣。本套教材每章由学习要点、正文和讨论与思考三部分组成。学习要点是对章节教学的基本要求，有利于学生在学习前明确目标，把握重点；正文除以图文并茂的形式传授专业基本知识外，还设计了相关知识链接、拓展学习的内容，以期帮助学生开阔视野；讨论与思考部分以案例或有思考空间的综合性试题为主，旨在引导学生用学到的理论知识分析和解决临床实际问题，培养学生的分析和思维能力。

在本套教材编写过程中，我们得到了各参编院校领导的大力支持，所有参加编写的教师付出了辛勤的劳动，河南科学技术出版社有关人员也给予了精心指导和帮助，使本套教材得以顺利出版，在此一并致以诚挚的感谢！

尽管我们的目标是编写一套贴近专业、贴近社会、便于教与学双方使用的精品教材，但由于时间和水平的限制，可能存在不尽如人意之处，恳请读者和同道指正赐教，以便我们及时修订完善。

本套教材编审委员会

2012年6月

前　言

本教材是按照河南省医学高职高专“十二五”规划教材编审委员会的原则和意见编写的。本教材以“编写精品教材”为目标，从高职高专职业教育的需求出发，紧紧围绕培养目标的就业和执业考试的实际需要，确定内容的深度与广度。本教材注重科学性、先进性、启发性与实用性，为了突出重点，在每章前加有“学习要点”，便于学生掌握；同时，在每章后附有思考题，以利于学生对整体内容的掌握。

本教材分三篇，共38章。第一篇为医学免疫学，共12章，第二篇为医学微生物学，共22章，第三篇为人体寄生虫学，共4章。在教材编写中，既注意突出为高职高专层次师生服务的针对性，同时也考虑到维持学科的系统性、完整性，并充分注意了本教材三部分内容之间的独立性与连贯性，也适当注意了本学科与其他相关学科之间的交叉关系，尽量避免教材内容的重复。

本教材是各位编者共同努力的结果。由于编者尚缺乏一定的经验，且学术水平和编写能力有限，难免会有不妥或错误之处，恳望各位同仁批评指正。

王　岚

2012年3月

目 录

第一篇 医学免疫学 …… (1)

第一章 医学免疫学概述 …… (1)

第一节 免疫系统的概述 …… (1)

一、免疫的概念 …… (1)

二、免疫系统的组成及其功能 …… (1)

第二节 免疫应答的类型与特点 …… (2)

第三节 免疫学发展简史 …… (2)

一、经验免疫学时期 …… (2)

二、免疫学形成与发展时期 …… (3)

三、现代免疫学时期 …… (3)

第二章 抗原 …… (4)

第一节 决定抗原免疫原性的因素 …… (4)

一、抗原的理化性质 …… (4)

二、异物性 …… (5)

三、机体的反应性 …… (5)

第二节 抗原的特异性 …… (5)

一、抗原决定簇 …… (5)

二、共同表位与交叉反应 …… (6)

第三节 抗原的分类 …… (7)

一、根据抗原诱生抗体对T细胞的依赖性分类 …… (7)

二、根据抗原与机体的亲缘关系分类 …… (7)

三、根据抗原的递呈途径分类 …… (7)

第四节 医学上重要的抗原物质 …… (7)

一、病原微生物 …… (7)

二、细菌外毒素与类毒素 …… (8)

三、动物免疫血清 …… (8)

四、异嗜性抗原 …… (8)

五、同种异型抗原 …… (8)

六、自身抗原 …… (9)

第三章　免疫球蛋白与抗体 …………………………………… (10)
第一节　免疫球蛋白分子的结构与水解片段 ……………… (10)
一、免疫球蛋白分子的基本结构 …………………………… (10)
二、免疫球蛋白的水解片段 ………………………………… (11)
第二节　抗体的生物学活性 ………………………………… (12)
一、特异性结合抗原 ………………………………………… (12)
二、活化补体 ………………………………………………… (12)
三、结合细胞表面的 Fc 受体 ……………………………… (12)
四、通过胎盘与黏膜 ………………………………………… (13)
第三节　各类免疫球蛋白的特性及功能 …………………… (13)
一、IgG ……………………………………………………… (13)
二、IgA ……………………………………………………… (14)
三、IgM ……………………………………………………… (14)
四、IgD ……………………………………………………… (14)
五、IgE ……………………………………………………… (15)
第四节　抗体的人工制备 …………………………………… (15)
一、多克隆抗体 ……………………………………………… (15)
二、单克隆抗体 ……………………………………………… (15)
三、基因工程抗体 …………………………………………… (15)
第四章　补体系统 …………………………………………… (17)
第一节　补体的构成及理化性质 …………………………… (17)
一、补体系统的组成 ………………………………………… (17)
二、补体系统的命名 ………………………………………… (17)
三、补体的理化性质 ………………………………………… (18)
第二节　补体系统的激活与调节 …………………………… (18)
一、经典激活途径 …………………………………………… (18)
二、旁路途径 ………………………………………………… (19)
三、MBL 途径 ……………………………………………… (20)
四、补体激活过程的调节 …………………………………… (21)
第三节　补体的生物学活性 ………………………………… (21)
一、细胞毒及溶菌、杀菌作用 ……………………………… (22)
二、调理作用 ………………………………………………… (22)
三、免疫黏附作用 …………………………………………… (22)
四、中和及溶解病毒作用 …………………………………… (22)
五、炎症介质作用 …………………………………………… (22)
第四节　血清的补体水平与疾病 …………………………… (23)
第五章　主要组织相容性复合体及其编码分子 …………… (24)
第一节　MHC 的结构及遗传特性 ………………………… (24)
一、MHC 定位及结构 ……………………………………… (24)
二、HLA 复合体的遗传特征 ……………………………… (25)

三、HLA 分子的分布、结构 …………………………… (26)
第二节 MHC 分子的生物学功能…………………………… (27)
一、参与抗原的递呈 …………………………… (27)
二、参与免疫细胞的分化并约束免疫细胞间的相互作用 …………………………… (27)
三、参与免疫应答的调节及遗传控制 …………………………… (27)
四、引起移植排斥反应 …………………………… (27)
第三节 HLA 与临床医学 …………………………… (28)
一、HLA 与疾病相关性 …………………………… (28)
二、HLA 表达异常与疾病的关系 …………………………… (28)
第六章 细胞因子 …………………………… (30)
第一节 细胞因子概述 …………………………… (30)
一、细胞因子的分类 …………………………… (30)
二、细胞因子的共同特征 …………………………… (30)
三、细胞因子的主要生物学作用 …………………………… (31)
第二节 主要细胞因子及其作用 …………………………… (32)
一、白细胞介素 …………………………… (32)
二、干扰素 …………………………… (33)
三、肿瘤坏死因子 …………………………… (33)
四、集落刺激因子 …………………………… (33)
五、趋化性细胞因子 …………………………… (34)
六、转化生长因子-β …………………………… (34)
第三节 细胞因子与疾病的关系和在疾病防治中的应用…… (34)
一、细胞因子与疾病的关系 …………………………… (34)
二、细胞因子在疾病防治中的应用 …………………………… (35)
第七章 免疫器官 …………………………… (36)
第一节 中枢免疫器官 …………………………… (36)
一、骨髓 …………………………… (36)
二、胸腺 …………………………… (36)
三、腔上囊 …………………………… (37)
第二节 外周免疫器官 …………………………… (37)
一、淋巴结 …………………………… (37)
二、脾脏 …………………………… (38)
三、皮肤黏膜相关淋巴组织 …………………………… (38)
第八章 免疫细胞 …………………………… (39)
第一节 淋巴细胞 …………………………… (39)
一、T 淋巴细胞 …………………………… (39)
二、B 淋巴细胞 …………………………… (41)
第二节 抗原递呈细胞 …………………………… (42)
一、吞噬细胞 …………………………… (42)

二、树突状细胞 …………………………………………… (43)
第三节 其他免疫细胞 …………………………………… (44)
一、自然杀伤细胞 …………………………………… (44)
二、LAK 细胞 ……………………………………………… (44)
三、中性粒细胞 ……………………………………………… (44)
四、嗜酸性粒细胞 …………………………………… (44)
五、嗜碱性粒细胞 …………………………………… (44)
六、肥大细胞 ……………………………………………… (45)
七、红细胞 ……………………………………………… (45)
第九章 免疫应答 ……………………………………………… (46)
第一节 概述 ……………………………………………… (46)
一、免疫应答的类型 …………………………………… (46)
二、免疫应答的基本过程 ……………………………… (46)
三、免疫应答的特点 …………………………………… (47)
第二节 B 细胞介导的体液免疫应答 ………………… (48)
一、TD 抗原诱导的体液免疫应答 ………………… (48)
二、TI 抗原诱导的体液免疫应答 ………………… (50)
三、抗体产生的一般规律 ……………………………… (50)
第三节 T 细胞介导的细胞免疫应答 ………………… (52)
一、识别抗原阶段 …………………………………… (52)
二、活化、增殖、分化阶段 ………………………… (52)
三、效应阶段 ……………………………………………… (53)
四、细胞免疫的生物学效应 ………………………… (54)
第四节 免疫耐受 ……………………………………………… (54)
一、免疫耐受的发现和人工诱导的免疫耐受 ……… (54)
二、影响免疫耐受形成的因素 ……………………… (55)
三、免疫耐受的形成机制 ……………………………… (55)
四、研究免疫耐受的意义 ……………………………… (56)
第十章 抗感染免疫 ……………………………………………… (57)
第一节 非特异性免疫的抗感染作用 ………………… (57)
一、屏障结构 ……………………………………………… (57)
二、固有免疫细胞作用 ……………………………… (58)
三、免疫分子作用 …………………………………… (59)
第二节 特异性免疫的抗感染作用 …………………… (59)
一、体液免疫作用 …………………………………… (59)
二、细胞免疫作用 …………………………………… (60)
第十一章 超敏反应 ……………………………………………… (61)
第一节 Ⅰ型超敏反应 …………………………………… (61)
一、参与Ⅰ型超敏反应的主要成分 ………………… (61)
二、Ⅰ型超敏反应的发生机制 ……………………… (62)

三、临床常见疾病 …… (64)
四、防治原则 …… (64)
第二节 Ⅱ型超敏反应 …… (65)
一、发生机制 …… (65)
二、临床常见疾病 …… (66)
第三节 Ⅲ型超敏反应 …… (67)
一、发生机制 …… (67)
二、临床常见疾病 …… (69)
第四节 Ⅳ型超敏反应 …… (69)
一、发生机制 …… (70)
二、临床常见疾病 …… (70)
第十二章 免疫学应用 …… (73)
第一节 免疫预防 …… (73)
一、人工主动免疫 …… (73)
二、人工被动免疫 …… (74)
三、计划免疫 …… (75)
第二节 免疫学治疗 …… (76)
一、过继免疫治疗 …… (76)
二、免疫增强剂 …… (76)
三、免疫抑制剂 …… (77)
第三节 免疫学诊断 …… (77)
一、抗原抗体的检测 …… (77)
二、免疫细胞及其功能测定 …… (81)
第二篇 医学微生物学 …… (83)
第十三章 医学微生物学概述 …… (83)
第一节 微生物的概念、分类及与人类的关系 …… (83)
一、微生物的概念 …… (83)
二、微生物的分类 …… (83)
三、微生物和人类的关系 …… (83)
第二节 医学微生物学的发展与现状 …… (84)
第十四章 细菌的形态与结构 …… (86)
第一节 细菌的大小与形态 …… (86)
一、细菌大小 …… (86)
二、细菌形态 …… (86)
第二节 细菌的结构 …… (86)
一、细菌的基本结构 …… (87)
二、细菌的特殊结构 …… (90)
三、细菌的L型 …… (92)
第三节 细菌的形态检查法 …… (92)

一、非染色标本检查法 …………………………… (92)
二、染色标本检查法 …………………………… (92)
第十五章 细菌的生长繁殖与培养 …………………………… (94)
第一节 细菌的生长繁殖 …………………………… (94)
一、细菌的化学组成 …………………………… (94)
二、细菌生长繁殖的条件 …………………………… (94)
三、细菌生长繁殖的规律 …………………………… (95)
四、细菌的代谢产物及意义 …………………………… (96)
第二节 细菌的人工培养 …………………………… (97)
一、培养基 …………………………… (97)
二、细菌在培养基中的生长现象 …………………………… (98)
三、人工培养细菌的实际意义 …………………………… (99)
第十六章 细菌的分布与消毒灭菌 …………………………… (100)
第一节 细菌的分布 …………………………… (100)
一、细菌在自然界的分布 …………………………… (100)
二、人体正常菌群及分布 …………………………… (101)
第二节 消毒灭菌 …………………………… (102)
一、概念及意义 …………………………… (102)
二、物理消毒灭菌法 …………………………… (103)
三、化学消毒灭菌法 …………………………… (104)
第十七章 细菌的遗传与变异 …………………………… (107)
第一节 细菌变异的现象 …………………………… (107)
一、形态结构的变异 …………………………… (107)
二、菌落的变异 …………………………… (107)
三、毒力的变异 …………………………… (107)
四、耐药性的变异 …………………………… (108)
第二节 细菌变异的物质基础 …………………………… (108)
一、染色体 …………………………… (108)
二、质粒 …………………………… (108)
三、噬菌体 …………………………… (109)
第三节 细菌变异的机制 …………………………… (109)
一、突变 …………………………… (109)
二、突变基因的转移与重组 …………………………… (110)
第四节 细菌遗传变异的实际意义 …………………………… (112)
一、在疾病诊断、治疗、预防中的应用 …………………………… (112)
二、在测定致癌物质方面的应用 …………………………… (112)
三、在基因工程方面的应用 …………………………… (113)
第十八章 细菌的致病性与感染 …………………………… (114)
第一节 细菌的致病性 …………………………… (114)
一、细菌的毒力 …………………………… (114)

二、细菌的侵入数量 …… (117)
三、细菌的侵入途径 …… (117)
第二节 感染的来源与类型 …… (117)
一、感染的来源 …… (117)
二、感染的类型 …… (118)
第三节 医院感染 …… (119)
一、概述 …… (119)
二、医院感染的来源 …… (119)
三、医院感染的病原体 …… (119)
四、医院感染的预防与控制 …… (120)
第十九章 呼吸道传播的细菌 …… (121)
第一节 结核分枝杆菌 …… (121)
一、生物学性状 …… (121)
二、致病性与免疫性 …… (122)
三、微生物学检查 …… (124)
四、防治原则 …… (125)
第二节 脑膜炎奈瑟菌 …… (125)
一、生物学性状 …… (125)
二、致病性和免疫性 …… (126)
三、微生物学检查 …… (126)
四、防治原则 …… (127)
第三节 白喉棒状杆菌 …… (127)
一、生物学特性 …… (127)
二、致病性与免疫性 …… (128)
三、微生物学检查 …… (129)
四、防治原则 …… (129)
第四节 流感嗜血杆菌 …… (129)
第五节 肺炎支原体 …… (130)
第六节 其他细菌 …… (130)
一、嗜肺军团菌 …… (130)
二、百日咳鲍特菌 …… (131)
三、肺炎克雷伯菌 …… (131)
四、麻风分枝杆菌 …… (132)
第二十章 消化道传播的细菌 …… (134)
第一节 埃希菌属 …… (134)
一、生物学性状 …… (134)
二、致病性与免疫性 …… (135)
三、微生物学检查 …… (136)
四、防治原则 …… (137)
第二节 志贺菌属 …… (137)

一、生物学性状 …… (137)
二、致病性与免疫性 …… (138)
三、微生物学检查 …… (139)
四、防治原则 …… (139)
第三节 沙门菌属 …… (140)
一、生物学性状 …… (140)
二、致病性与免疫性 …… (141)
三、微生物学检查 …… (142)
四、防治原则 …… (143)
第四节 弧菌属 …… (143)
一、霍乱弧菌 …… (143)
二、副溶血性弧菌 …… (145)
第五节 幽门螺杆菌 …… (146)
第六节 其他消化道感染细菌 …… (147)
一、空肠弯曲菌 …… (147)
二、变形杆菌 …… (147)
第二十一章 创伤感染的细菌 …… (149)
第一节 葡萄球菌属 …… (149)
一、生物学性状 …… (149)
二、致病性与免疫性 …… (150)
三、微生物学检查 …… (152)
四、防治原则 …… (152)
第二节 链球菌属 …… (152)
一、生物学性状 …… (152)
二、致疾性与免疫性 …… (153)
三、微生物学检查 …… (154)
四、防治原则 …… (155)
第三节 破伤风梭菌 …… (155)
一、生物学性状 …… (155)
二、致病性 …… (155)
三、微生物学检查 …… (156)
四、防治原则 …… (156)
第四节 产气荚膜梭菌 …… (157)
一、生物学性状 …… (157)
二、致病物质和所致疾病 …… (157)
三、微生物学检查 …… (158)
四、防治原则 …… (158)
第五节 无芽胞厌氧菌 …… (158)
一、生物学性状 …… (158)
二、致病性 …… (159)

三、微生物学检查 …… (159)
四、防治原则 …… (160)
第六节 铜绿假单胞菌 …… (160)
一、生物学性状 …… (160)
二、致病性与免疫性 …… (160)
三、防治原则 …… (161)
第二十二章 引起食物中毒的细菌 …… (162)
第一节 副溶血性弧菌 …… (162)
一、生物学性状 …… (162)
二、致病性 …… (162)
三、微生物学检查与防治 …… (163)
第二节 肉毒梭菌 …… (163)
一、生物学特性 …… (163)
二、致病性 …… (163)
三、微生物学检查与防治原则 …… (164)
第三节 其他细菌 …… (164)
一、蜡样芽胞杆菌 …… (164)
二、变形杆菌 …… (164)
第二十三章 性传播细菌 …… (166)
第一节 淋病奈瑟菌 …… (166)
一、生物学性状 …… (166)
二、致病性 …… (166)
三、微生物学检查 …… (167)
四、防治原则 …… (167)
第二节 梅毒螺旋体 …… (167)
一、生物学性状 …… (168)
二、致病性 …… (168)
三、微生物学检查 …… (169)
四、防治原则 …… (169)
第三节 沙眼衣原体 …… (170)
一、生物学性状 …… (170)
二、致病性 …… (170)
三、微生物学检查 …… (170)
第四节 溶脲脲原体 …… (170)
第二十四章 动物源性细菌 …… (172)
第一节 钩端螺旋体 …… (172)
一、生物学特性 …… (172)
二、致病性与免疫性 …… (173)
三、微生物学检查 …… (173)
四、防治原则 …… (174)

第二节 鼠疫耶尔森菌 …… (174)
一、生物学性状 …… (174)
二、致病性与免疫性 …… (174)
三、微生物学检查 …… (175)
四、防治原则 …… (175)
第三节 立克次体 …… (175)
一、生物学性状 …… (175)
二、致病性与免疫性 …… (176)
三、主要病原性立克次体及所致疾病 …… (176)
四、微生物学检查 …… (177)
五、防治原则 …… (177)
第四节 其他细菌 …… (178)
一、炭疽芽胞杆菌 …… (178)
二、布鲁菌属 …… (179)
第二十五章 真菌 …… (181)
第一节 概述 …… (181)
一、生物学性状 …… (181)
二、致病性与免疫性 …… (183)
三、微生物学检查 …… (183)
四、防治原则 …… (184)
第二节 常见病原性真菌 …… (184)
一、浅部感染真菌 …… (184)
二、深部感染真菌 …… (185)
第二十六章 病毒的基本性状 …… (188)
第一节 病毒形态与结构 …… (188)
一、病毒的大小和形态 …… (188)
二、病毒的结构及化学组成 …… (189)
第二节 病毒的增殖 …… (191)
一、病毒增殖周期 …… (191)
二、病毒的异常增殖 …… (194)
第三节 病毒的变异 …… (195)
一、抗原变异 …… (195)
二、毒力变异 …… (195)
三、耐药性变异 …… (195)
四、宿主范围变异 …… (196)
第四节 理化因素对病毒的影响 …… (196)
一、物理因素 …… (196)
二、化学因素 …… (196)
第二十七章 病毒的致病性 …… (198)
第一节 病毒的感染 …… (198)

一、病毒的传播途径 …… (198)
二、病毒感染类型 …… (199)
第二节 病毒的致病机制 …… (201)
一、病毒感染对宿主细胞的致病作用 …… (201)
二、病毒感染的免疫病理损伤 …… (202)
第三节 抗病毒免疫 …… (202)
一、天然免疫 …… (202)
二、获得性免疫 …… (204)
第二十八章 病毒感染的检查与防治原则 …… (206)
第一节 病毒感染的检查 …… (206)
一、标本的采集与送检 …… (206)
二、病毒形态学检查 …… (206)
三、病毒的分离培养 …… (207)
四、其他检查方法 …… (207)
第二节 病毒感染的防治原则 …… (208)
一、病毒感染的预防 …… (208)
二、病毒感染的治疗 …… (209)
第二十九章 呼吸道感染病毒 …… (211)
第一节 流行性感冒病毒 …… (211)
一、生物学性状 …… (211)
二、致病性与免疫性 …… (212)
三、防治原则 …… (212)
第二节 禽流感病毒 …… (213)
一、生物学特性 …… (213)
二、致病性与免疫性 …… (213)
三、防治原则 …… (213)
第三节 冠状病毒 …… (214)
[附] SARS 冠状病毒 …… (214)
第四节 其他常见的呼吸道病毒 …… (215)
一、麻疹病毒 …… (215)
二、腮腺炎病毒 …… (215)
三、风疹病毒 …… (216)
第三十章 肠道感染病毒 …… (217)
第一节 脊髓灰质炎病毒 …… (217)
一、生物学性状 …… (217)
二、致病性和免疫性 …… (218)
三、微生物学检查 …… (218)
四、防治原则 …… (219)
第二节 其他肠道感染病毒 …… (219)

一、轮状病毒 …… (219)
二、柯萨奇病毒和ECHO病毒 …… (220)
三、杯状病毒及星状病毒 …… (221)
四、新肠道病毒 …… (222)
五、肠道腺病毒 …… (222)
第三十一章 肝炎病毒 …… (223)
第一节 甲型肝炎病毒 …… (223)
一、生物学特性 …… (223)
二、致病性 …… (224)
三、微生物学检查 …… (224)
四、防治原则 …… (224)
第二节 乙型肝炎病毒 …… (225)
一、生物学特性 …… (225)
二、致病性 …… (227)
三、微生物学检查 …… (228)
四、防治原则 …… (228)
第三节 丙型肝炎病毒 …… (229)
一、生物学特性 …… (229)
二、致病性 …… (229)
三、微生物学检查 …… (230)
四、防治原则 …… (230)
第四节 其他肝炎病毒 …… (230)
一、丁型肝炎病毒 …… (230)
二、戊型肝炎病毒 …… (230)
第三十二章 人类免疫缺陷病毒 …… (232)
一、生物学特性 …… (232)
二、致病性 …… (233)
三、微生物学检查 …… (234)
四、防治原则 …… (234)
第三十三章 虫媒病毒和出血热病毒 …… (236)
第一节 虫媒病毒 …… (236)
一、流行性乙型脑炎病毒 …… (236)
二、登革病毒 …… (237)
三、森林脑炎病毒 …… (238)
第二节 出血热病毒 …… (239)
一、汉坦病毒 …… (239)
二、新疆出血热病毒 …… (240)
第三十四章 其他病毒及朊粒 …… (241)
第一节 单纯疱疹病毒 …… (241)
一、生物学性状 …… (241)

二、致病性与免疫性 …………………………… (241)
三、微生物学检查 …………………………… (242)
四、防治原则 …………………………… (242)
第二节 水痘－带状疱疹病毒 …………………… (242)
一、生物学性状 …………………………… (243)
二、致病性与免疫性 …………………………… (243)
三、微生物学检查 …………………………… (243)
四、防治原则 …………………………… (243)
第三节 狂犬病病毒 …………………………… (244)
一、生物学性状 …………………………… (244)
二、致病性与免疫性 …………………………… (244)
三、微生物学检查 …………………………… (244)
四、防治原则 …………………………… (245)
第四节 人乳头瘤病毒 …………………………… (245)
一、生物学性状 …………………………… (245)
二、致病性与免疫性 …………………………… (245)
三、微生物学检查 …………………………… (245)
第五节 朊粒 …………………………… (246)
一、生物学特性 …………………………… (246)
二、致病性与免疫性 …………………………… (246)
三、微生物学检查 …………………………… (246)
第三篇 人体寄生虫学 …………………………… (248)
第三十五章 人体寄生虫学概述 …………………… (248)
第一节 寄生虫、宿主与寄生虫的生活史及其类型 …………………………… (248)
一、寄生现象、寄生虫与宿主的类型 ………… (248)
二、寄生虫的生活史 …………………………… (249)
第二节 寄生虫与宿主的相互作用 ……………… (250)
一、寄生虫对宿主的作用 ……………………… (250)
二、宿主对寄生虫的作用 ……………………… (250)
第三节 寄生虫病的诊断方法 …………………… (251)
一、病原学检查 …………………………… (251)
二、免疫学检查 …………………………… (251)
第四节 寄生虫病的流行与防治原则 …………… (252)
一、寄生虫病的流行环节 ……………………… (252)
二、寄生虫病的流行特点 ……………………… (252)
三、寄生虫病的防治原则 ……………………… (253)
第三十六章 医学蠕虫 …………………………… (254)
第一节 线虫 …………………………… (254)

一、似蚓蛔线虫 ………………………………… (254)
二、蠕形住肠线虫 ………………………………… (255)
三、钩虫 ………………………………… (256)
四、丝虫 ………………………………… (257)
五、旋毛虫 ………………………………… (258)
六、鞭虫 ………………………………… (260)
七、线虫的寄生虫学检查及防治原则 ………………………………… (260)
第二节 吸虫 ………………………………… (260)
一、华支睾吸虫 ………………………………… (261)
二、布氏姜片吸虫 ………………………………… (261)
三、卫氏并殖吸虫 ………………………………… (262)
四、斯氏狸殖吸虫 ………………………………… (263)
五、日本血吸虫 ………………………………… (263)
六、吸虫的寄生虫学检查及防治原则 ………………………………… (265)
第三节 绦虫 ………………………………… (265)
一、链状带绦虫 ………………………………… (265)
二、肥胖带吻绦虫 ………………………………… (267)
三、细粒棘球绦虫 ………………………………… (267)
四、绦虫的寄生虫学检查及防治原则 ………………………………… (268)
第三十七章 医学原虫 ………………………………… (270)
第一节 叶足虫 ………………………………… (270)
第二节 鞭毛虫 ………………………………… (272)
一、阴道毛滴虫 ………………………………… (272)
二、蓝氏贾第鞭毛虫 ………………………………… (273)
三、杜氏利什曼原虫 ………………………………… (274)
四、鞭毛虫的寄生虫检查及防治原则 ………………………………… (274)
第三节 孢子虫 ………………………………… (275)
一、疟原虫 ………………………………… (275)
二、刚地弓形虫 ………………………………… (277)
三、隐孢子虫 ………………………………… (278)
四、孢子虫的寄生虫学检查及防治原则 ………………………………… (279)
第三十八章 医学节肢动物 ………………………………… (280)
第一节 概述 ………………………………… (280)
一、医学节肢动物的主要形态特征及分类 ………………………………… (280)
二、医学节肢动物的发育与变态 ………………………………… (280)
三、医学节肢动物对人类的危害 ………………………………… (281)
四、医学节肢动物的防制（治）原则 ………………………………… (281)
第二节 我国常见的医学节肢动物 ………………………………… (282)
一、蚊 ………………………………… (282)
二、蝇 ………………………………… (283)

三、蚤 …………………………………………………… (284)
四、虱 …………………………………………………… (284)
五、白蛉 ………………………………………………… (285)
六、蜚蠊 ………………………………………………… (285)
七、蜱 …………………………………………………… (285)
八、螨 …………………………………………………… (286)
参考文献 ……………………………………………………………… (288)

第一篇　医学免疫学

第一章　医学免疫学概述

【学习要点】 *免疫概念、免疫系统组成、免疫功能；免疫功能异常所致疾病；免疫应答类型与特点。*

刺激－应答是生命活动的基本模式。免疫应答是机体对抗原性异物刺激（主要是病原生物的刺激）所产生的应答反应，其结果导致抗原性异物的清除。医学免疫学就是研究执行免疫应答的系统（即免疫系统）的组成和功能、免疫应答的机制及其异常所致疾病、免疫学诊断方法和防治措施的学科。本章简要介绍免疫系统的组成和功能、免疫应答的类型与特点及免疫学发展简史。

第一节　免疫系统的概述

一、免疫的概念

古代人们发现，某些传染病病愈后机体就会获得对这种传染病一定的抵抗能力，就把这种能力称之为免疫（即免除瘟疫），这就是免疫的经典概念。随着免疫学的建立和免疫研究的深入，人们发现了一些现象（如输血反应、超敏反应、移植排斥反应等）用传统的免疫学概念无法解释，逐渐认识到机体除对病原生物外，对其他非己异物（如动物血清、异体组织细胞等）也可发生类似抗感染的免疫反应。这样就形成了现代免疫的概念。免疫是机体识别和清除抗原性异物，维持机体生理平衡和稳定的一种生理功能。正常情况下，免疫对机体是有利的，但在有些情况下也会造成自身组织细胞的损伤和生理功能的紊乱。

二、免疫系统的组成及其功能

机体识别和清除抗原性异物是由免疫系统来完成的，免疫系统是由免疫器官和组织、免疫细胞及免疫分子组成。免疫器官和组织主要包括中枢免疫器官（胸腺、骨髓）和外周免疫器官与组织（脾、淋巴结、黏膜相关淋巴组织等）（详见第七章）；免疫细胞主要指与免疫反应相关的细胞，如T淋巴细胞、B淋巴细胞、抗原递呈细胞、吞噬细胞、自然杀伤细胞等（详见第八章）；免疫分子主要有抗体、补体、HLA分子、细胞因子、细胞表面分子等

（详见第三、四、五、六章）。

根据识别和清除抗原性异物种类的不同，免疫表现为以下三大功能：

1. 免疫防御功能 是机体识别和清除病原生物及其毒性生物分子的功能。即为机体的抗感染免疫。正常情况下，可阻止病原生物侵入机体，抑制其在体内的繁殖、扩散，从体内清除病原生物及其毒性代谢产物，保护机体免受感染。若该功能过低或有缺陷，可发生免疫缺陷病，表现为反复感染；而免疫防御功能过强，则会造成自身组织损伤或生理功能紊乱，称为超敏反应。

2. 自身耐受功能 是指对自身正常组织细胞不产生免疫应答，不导致自身免疫性疾病的功能。若该功能紊乱或失调，机体会把自身正常成分视为异物而发生免疫应答，引起自身免疫性疾病。

3. 免疫监视功能 是机体识别和清除体内突变细胞的功能。若该功能失调，体内突变细胞无限增殖导致发生肿瘤。

第二节 免疫应答的类型与特点

免疫应答是指机体识别和清除抗原性异物的过程。根据免疫应答的作用机制及其作用特征等，通常将免疫应答分为固有免疫应答和适应性免疫应答两种类型。免疫应答一般指适应性免疫应答。固有免疫应答和适应性免疫应答的主要区别是：固有免疫应答可非特异性地防御各种病原生物入侵，而适应性免疫应答则是高度特异性地防御某一特定病原生物。

1. 固有免疫 又称先天性免疫或非特异性免疫，是机体在长期种系发育和进化过程中逐渐形成的一种天然防御功能。固有免疫经遗传获得，与生俱有，对各种入侵的病原体可迅速应答，产生非特异性抗感染免疫作用。同时在固有免疫应答的启动和效应阶段也起重要作用。固有免疫应答系统主要包括：组织屏障（如皮肤黏膜屏障）、固有免疫细胞（如吞噬细胞、自然杀伤细胞即 NK 细胞）、固有免疫分子（如补体、细胞因子）（详见第九章）。

2. 适应性免疫 又称获得性免疫或特异性免疫，是机体在生活过程中接触病原体后产生的，只对相应特定病原体起作用的防御功能。参与适应性免疫应答的成分主要有：免疫细胞（如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、抗原递呈细胞、吞噬细胞、NK 细胞等）、免疫分子（如抗体、补体等）等（详见第九章）。

第三节 免疫学发展简史

随着免疫学的不断发展，免疫学产生了许多分支学科，如基础免疫学、移植免疫学、生殖免疫学、肿瘤免疫学、临床免疫学等。免疫学的发展已经历了两千多年的时间，现简述如下。

一、经验免疫学时期

我国早在 11 世纪的宋代已有吸入痘痂粉预防天花的传说，到明代就有正式接种“人痘”预防天花的记载。公元 18 世纪后叶，英国乡村医生 Jenner 发明了接种牛痘预防天花的方法。此时期（19 世纪前）人们只是从经验得知接种人痘或牛痘可预防天花，但对获得免疫的机制却全然不知。

二、免疫学形成与发展时期

19 世纪后期，法国微生物学家 Louis Pasteur 成功地研制了炭疽杆菌减毒疫苗、狂犬病疫苗，预防炭疽病和狂犬病获得成功。1890 年德国学者 Behring 和日本学者 S. Kitasato 研制出白喉抗毒素，并成功治愈一例白喉患者，开创了人工被动免疫的先河，也由此逐渐建立了抗原、抗体的概念。1883 年俄国动物学家 E. Metchnikoff 发现了白细胞的吞噬作用并提出了细胞免疫学说。1897 年德国学者 P. Ehrlich 提出了体液免疫学说及抗体产生的侧链学说。两学派曾一度争论不休，直到 1903 年 Wright 和 Douglas 发现抗体促进白细胞吞噬作用，将细胞免疫学说和体液免疫学说统一起来。

1958 年澳大利亚学者 Burnet 提出克隆选择（clonal selection）学说，该学说认为体内存在着识别各种抗原的免疫细胞克隆，不同克隆的细胞具有不同的表面受体，能与相对应的抗原决定簇发生互补结合，结合后便选择性地激活了这一克隆，产生免疫应答。此学说对免疫学中的根本问题——抗原的自我识别做出了较为合理的解释，因此为大多数学者所接受。克隆选择学说是免疫学发展史中最为重要的理论，为免疫应答及免疫耐受的形成及其机制的研究奠定了重要的理论基础。

三、现代免疫学时期

随着分子生物学、分子遗传学的发展，20 世纪 60 年代以来，免疫学的发展非常迅速，硕果累累：对免疫细胞表面分子的研究日益深入；揭示了主要组织相容性复合体及其产物在免疫调节、抗原递呈中的作用；进一步阐明了免疫球蛋白基因结构及重组规律；单克隆抗体的制备及各种免疫标记技术已广泛应用于医学研究；各种重组细胞因子、基因工程疫苗已应用于临床，并取得显著效果。

免疫学的各项成就，不仅为治疗和预防人类的疾病做出了卓越的贡献，免疫学技术的发展及其独特高效的检测方法，也为生命科学的研究提供了有力的手段，有力地推动了医学和生物学各领域的研究发展。



讨论与思考

1. 免疫系统的生理功能是什么？
2. 免疫功能异常会导致何种疾病？

（王　岚）

第二章　抗　原

【学习要点】 抗原的概念、特性；决定抗原免疫原性的因素；抗原决定簇；医学上重要的抗原物质；共同抗原与交叉反应的关系。

抗原（antigen，Ag）是指凡能诱导免疫系统发生免疫应答，并能与相应的应答产物（抗体或效应T淋巴细胞）在体内外结合的物质。

根据抗原的概念，抗原必须具备两种特性，即免疫原性和免疫反应性。免疫原性（immunogenicity）是指抗原刺激机体产生抗体或效应T淋巴细胞的性能，抗原的免疫原性与抗原分子的化学性质相关，更与机体的免疫应答特性相关；免疫反应性（immunoreactivity）是指抗原能与相应抗体或效应T淋巴细胞特异性结合的性能，抗原的免疫反应性主要决定于抗原分子的化学性质，如抗原为蛋白质分子，其免疫反应性可决定于其氨基酸序列或其空间构型。

同时具有免疫原性和免疫反应性的物质称为完全抗原（complete antigen），即通常所说的抗原，如蛋白质、细菌、病毒等；仅具有免疫反应性而无免疫原性的物质，称为不完全抗原，又称半抗原（hapten），如多糖和一些小分子的药物抗原。半抗原与蛋白质载体结合后可获得免疫原性，成为完全抗原。那么什么样的物质能构成抗原呢？

第一节　决定抗原免疫原性的因素

免疫原性是判断一种物质是否属于抗原的关键特性。这种物质是否具有免疫原性取决于物质本身的理化特性、异物性及机体对该物质的反应性。

一、抗原的理化性质

（一）化学性质

1. 分子大小　凡具有免疫原性的物质，其相对分子质量都较大，一般在1万以上，小于1万者呈弱免疫原性。通常相对分子质量越大的物质免疫原性越强，低于4千者一般不具有免疫原性。

2. 化学组成与结构　免疫原性强的抗原不仅相对分子质量大，且具有一定的化学组成与结构。一般来说，蛋白质的免疫原性最强。大分子蛋白质免疫原性的强弱取决于其氨基酸的组成及蛋白质的空间结构。凡含有大量芳香族氨基酸，尤其是含有酪氨酸的蛋白质，其免疫原性强，而以非芳香族氨基酸为主的蛋白质，其免疫原性较弱。如明胶相对分子质量可达10万，但因其为直链氨基酸结构，易在体内降解为低分子物质，所以呈弱免疫原性；胰岛

素虽相对分子质量较小（6 000），因其含有芳香族氨基酸，亦具有免疫原性。

（二）物理性质

化学性质相同的抗原物质可因其物理状态不同而影响其免疫原性。如多聚体抗原的免疫原性较单体显著增强，颗粒性抗原的免疫原性强于可溶性抗原。

二、异物性

异物性是指与自身正常组织成分有差异或免疫活性细胞未接触过的物质。抗原来源与宿主种系关系越远，其免疫原性越强，如微生物抗原、异种血清蛋白等物质对人是强免疫原。反之种系关系较近，则免疫原性也弱，如鸭血清蛋白对鸡呈弱免疫原性，而对兔则表现为强免疫原性。异物性物质通常可分为以下三类。

1. 异种物质　包括细菌、病毒、异种动物血清等。

2. 同种异体物质　包括人类红细胞表面血型抗原（ABO、Rh）、人类白细胞抗原（HLA）等。

3. 自身物质　在感染、电离辐射及药物等多种因素作用下，自身正常组织结构改变，以及隐蔽的自身抗原（如精子、晶状体蛋白、脑组织蛋白等）释放入血流。

三、机体的反应性

在同种动物不同个体间抗感染的能力存在明显差异的事实，已充分证明个体遗传性对免疫应答的影响作用。宿主的年龄和健康状态也影响机体对抗原免疫应答的强弱。

第二节　抗原的特异性

抗原的特异性（specificity）表现在其免疫原性和免疫反应性的特异性两方面。特定抗原只能刺激机体产生特异性抗体或效应性T淋巴细胞，且只能与该特异性抗体或淋巴细胞结合并相互作用。例如，接种破伤风类毒素只能诱导机体产生针对该毒素的抗体，这种抗体只能与破伤风毒素结合，而不能与白喉毒素结合；接种乙脑疫苗只能预防乙型脑炎，而不能预防乙型肝炎。

一、抗原决定簇

抗原决定簇（antigenic determinant）又称表位（epitope），是存在于抗原表面决定抗原特异性的特殊化学基团，通常由5～15个氨基酸残基组成。一个抗原分子上能与相应抗体分子结合的抗原决定簇的总数称为抗原结合价，天然抗原一般为多价抗原。抗原表位与抗体的互补决定区结合的示意见图2－1。

表位的性质、数目和空间构象决定着抗原的特异性。例如，将苯胺、对氨基苯甲酸、对氨基苯磺酸和对氨基苯砷酸等四种已知结构的半抗原分别以偶氮方式结合到大分子蛋白上，然后用这些结合物分别免疫动物，结果所产生的抗体能够精确地将上述结构相似的半抗原区别开来，四种抗体只与相应的抗原发生反应（表2－1）。

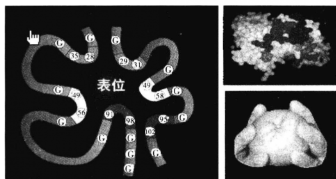


图2-1 抗原表位与抗体的互补决定区结合的示意

表2-1 不同化学基团对抗原特异性的影响

各类抗体	含有不同化学基团的合成抗原			
	苯胺 NH_2	对氨基苯甲酸 NH_2 COOH	对氨基苯磺酸 NH_2 SO_3H	对氨基苯砷酸 NH_2 AsO_3H_2
抗苯胺	+	-	-	-
抗-对氨基苯甲酸	-	+	-	-
抗-对氨基苯磺酸	-	-	+	-
抗-对氨基苯砷酸	-	-	-	+

注：+阳性；-阴性。

二、共同表位与交叉反应

天然抗原表面具有多种功能性抗原决定簇，每种抗原决定簇都能刺激机体产生一种特异性抗体。也有某一抗原决定簇同时出现在不同抗原上，这种带有共同抗原决定簇的不同抗原称为共同抗原。由共同抗原决定簇刺激机体产生的抗体分别与两种抗原（共同抗原）发生反应，称为交叉反应（cross reaction）（图2-2）

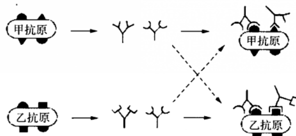


图2-2 细胞共同抗原与交叉反应示意

这种交叉反应可用来解释某些免疫病理现象，也可以用来诊断某些传染病。但是交叉反应总不如抗体与其诱导抗原之间结合得那么牢固，在与交叉抗体结合时只能部分吻合，不能达到整个空间的完全相配。

第三节　抗原的分类

一、根据抗原诱生抗体对T细胞的依赖性分类

1. 胸腺依赖性抗原（thymus – dependent antigen，TD – Ag）　也称T细胞依赖性抗原，其刺激B细胞产生抗体有赖于T细胞辅助。绝大多数蛋白质及细胞抗原属于此类，如病原微生物、血细胞等。

2. 胸腺非依赖性抗原（thymus independent antigen，TI – Ag）　也称T细胞非依赖性抗原，其刺激B细胞产生抗体无须T细胞辅助。绝大多数蛋白质及细胞抗原属于此类，如细菌脂多糖、荚膜多糖等。

二、根据抗原与机体的亲缘关系分类

1. 异种抗原　指来自不同种属的抗原。对人类而言，病原微生物及其产物、植物蛋白、用于治疗的动物免疫血清及异种器官移植物等均为重要的异种抗原。

2. 同种异型抗原　指来自同种生物而基因型不同的个体的抗原物质，如人类红细胞血型抗原及组织相容性抗原等。

3. 自身抗原　能引起自身免疫应答的自身组织成分称为自身抗原。通常机体对自身成分不产生免疫应答，即免疫耐受。但在某些因素作用下（自身成分结构改变或隐蔽成分暴露等），自身成分可成为抗原，引起免疫应答。

三、根据抗原的递呈途径分类

1. 外源性抗原　来源于细胞外的抗原，如各种病原微生物、动物蛋白等。这类抗原进入机体后被抗原递呈细胞摄取、加工成抗原肽并与MHC – Ⅱ类分子结合成复合物的形式呈递给$CD4^+$T细胞。

2. 内源性抗原　是指机体内合成的抗原，如被病毒感染细胞合成的病毒蛋白和肿瘤细胞合成的蛋白抗原等。这类抗原与MHC – Ⅰ类分子结合成复合物，表达于细胞膜表面，呈递给$CD8^+$T细胞。

第四节　医学上重要的抗原物质

一、病原微生物

各种病原微生物的结构虽然简单，但其化学组成却相当复杂。如霍乱弧菌有菌体抗原、鞭毛抗原及菌毛抗原等，是由多种抗原组成的复合体。由于病原微生物是良好的抗原物质，可用于制备疫苗，进行预防接种；还可利用病原微生物特异性抗原鉴定病原体或检测患者血清中特异性抗体。

二、细菌外毒素与类毒素

细菌在生长代谢过程中，向菌体外分泌有毒的蛋白质称为外毒素，有很强的免疫原性，能刺激机体产生相应的抗体，即抗毒素。外毒素经0.3%～0.4%甲醛溶液处理后，失去毒性而保留其免疫原性，成为类毒素，以此用于人工自动免疫，刺激机体产生相应抗体，可预防由外毒素引起的疾病，如白喉和破伤风病。

三、动物免疫血清

临床上用来治疗外毒素引起的疾病的抗毒素抗体，简称抗毒素。它是用类毒素免疫动物（马），采取其血清而制备。这种动物免疫血清（含抗毒素）对人体具有双重性：一方面提供特异性抗毒素抗体，能与体内相应的外毒素结合，用于防治疾病；另一方面马血清对人体是异种抗原，可刺激机体产生抗体，可能发生超敏反应。因此，使用动物免疫血清之前，必须进行皮肤过敏试验。

四、异嗜性抗原

异嗜性抗原是存在于不同种系生物间的共同抗原。如乙型溶血性链球菌的某些抗原与人体的肾小球基底膜有共同抗原。当机体感染乙型溶血性链球菌时产生的抗体，除与该细菌特异性结合外，还可与含有共同抗原（异嗜性抗原）的组织（肾小球基底膜等）结合造成机体组织损伤，引起肾小球肾炎。

五、同种异型抗原

同种异型抗原是指在同一种属的不同个体之间存在的特异性抗原。人类重要的同种异型抗原包括：血型抗原（ABO、Rh）和人类主要组织相容性抗原。

（一）血型抗原

1. ABO血型抗原 根据人类红细胞膜表面A、B抗原种类的不同，可将血型分为A、B、O和AB四种类型。A型和B型血红细胞膜上分别有A抗原和B抗原；AB型血红细胞膜上有A和B两种抗原；而在O型血红细胞膜上既无A抗原，又无B抗原。血清中不含有与本人血型抗原相对应的天然血型抗体，如B型血人血清中含有抗A抗体，A型血人血清中含有抗B抗体，O型血人血清中含有抗A和抗B两种抗体，而AB型血人血清中无抗A和抗B抗体。ABO血型的天然抗体主要属IgM。如果误输入异型血，可引起免疫溶血反应，严重时可危及生命。

2. Rh血型抗原 人类Rh血型系统有Rh^+和Rh^-两类，大多数为Rh^+。人类血清中不存在Rh血型的天然抗体，抗Rh^+抗体只是在接受Rh^+抗原刺激的情况下产生。如通过输血使Rh^+红细胞进入Rh^-血型者体内或Rh^-血型妇女怀一Rh^+血型的胎儿，后者可因分娩时胎盘剥离导致胎儿Rh^+红细胞进入母体，刺激使之产生抗Rh^+抗体，此抗体为IgG类型抗体，若再次妊娠Rh^+胎儿时，即可通过IgG抗体与胎儿体内红细胞表面Rh^+抗原特异性结合，引起新生儿溶血症。

（二）人类主要组织相容性抗原

人类主要组织相容性抗原，因首先在外周血白细胞表面发现，而得名人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）。HLA是最复杂的同种异型抗原，也是引起移植排斥反应

的重要抗原。

六、自身抗原

（一）隐蔽的自身抗原

隐蔽的自身抗原即正常情况与血流和免疫细胞相对隔绝的自身组织成分，主要有眼晶状体蛋白、精子蛋白、甲状腺球蛋白等。若因外伤、感染或手术等使之进入血流，这些隐蔽的自身成分即成为自身抗原，刺激免疫系统（免疫细胞）可引起自身免疫应答，严重者发生自身免疫性疾病，如眼晶状体过敏性眼炎、精子抗原释放引起的男性不育、甲状腺功能亢进症等。

（二）修饰或变性的自身抗原

某些物理、化学和生物因素（如微生物感染等）作用，自身组织细胞结构发生改变或暴露出新的抗原决定簇时，可刺激机体产生免疫应答，引起自身免疫性疾病。如服用甲基多巴类药物后，可使红细胞表面化学结构发生改变，成为自身抗原，从而引起自身免疫性溶血性贫血。

知识链接

免疫佐剂是指与抗原同时预先注入机体后，能增强该抗原的免疫原性或改变机体免疫应答类型的物质。临床上常用的佐剂有氢氧化铝、明矾、弗氏完全佐剂及弗氏不完全佐剂等。佐剂能延长抗原在体内的存留时间，促进淋巴细胞增殖分化。目前在临床上可用于预防接种、制备动物抗血清、抗肿瘤及抗感染的辅助治疗。

超抗原是一类特殊的抗原性物质，在极低剂量水平（1～10 ng/mL）能活化大量（2%～20%）T细胞或B细胞，并诱导强烈免疫应答。超抗原多为某些微生物及其代谢产物，其明显的生物学活性表现在它可激活多克隆T细胞，释放大量细胞因子，引起发热、多器官功能障碍综合征、休克甚至死亡。



讨论与思考

1. 什么样的物质能够成为抗原？
2. 如何理解抗原特异性与交叉反应之间的关系？有何临床意义？
3. 阐述医学上重要的抗原物质有何临床价值。

（王玉红）

第三章　免疫球蛋白与抗体

【学习要点】 免疫球蛋白和抗体的概念；免疫球蛋白的基本结构、水解片段及生物学活性；各类免疫球蛋白的特性及功能。

抗体（antibody，Ab）是机体B细胞在抗原刺激下增殖分化成浆细胞产生的，并能和相应抗原发生特异性结合的球蛋白。其分布于体液（血液、淋巴液、组织液及黏膜的外分泌液）中，主要存在于血清内。

多发性骨髓瘤是由浆细胞无限增殖形成的细胞克隆，其合成和分泌的蛋白质分子和抗体的化学结构是一样的，但没有抗体活性。经1968年和1972年的两次国际会议决定，将具有抗体活性及化学结构与抗体相似的球蛋白统称为免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）。Ab是生物学功能的概念，Ig是化学结构的概念。下面我们讨论免疫球蛋白的结构与功能。

第一节　免疫球蛋白分子的结构与水解片段

一、免疫球蛋白分子的基本结构

Ig分子的基本结构由两条相同的长链和两条相同的短链通过二硫键（—S—S—）连接在一起的单体分子（图3-1）。Ig单体中四条肽链两端游离的氨基或羧基的方向是一致的，分别命名为氨基端（N端）和羧基端（C端）。

（一）轻链和重链

Ig的两条短链称轻链（light chain，L链），大约由214个氨基酸组成，相对分子质量约为2.5万；Ig的两条长链称重链（heavy chain，H链），含450～550个氨基酸，相对分子质量为5万～7.5万。每条重链和轻链可分为可变区和恒定区两部分。

（二）可变区和恒定区

1. 可变区（variable region，V区）　位于L链靠近N端的1/2（VL）和H链靠近N端的1/5或1/4区域（VH）。由于V区中氨基酸的种类和排列顺序千变万化，故可形成许多种具有不同结合抗原特异性的抗体。

在VL和VH中有三个部位的氨基酸组成和排列顺序具有更高的变易程度，这些区域称为高变区。高变区为抗体与抗原结合的位置，因而又称为决定簇互补区。高变区氨基酸序列决定了该抗体结合抗原的特异性。

2. 恒定区（constant region，C区）　位于L链靠近C端的1/2（CL）和H链靠近C端的3/4区域或4/5区域（CH）。此区域氨基酸的组成和排列相对较为恒定。根据H链恒

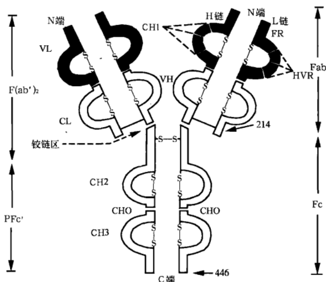


图3－1　免疫球蛋白分子的基本结构及功能区示意

定区的序列和构型的不同，可将H链分为γ、μ、α、δ和ε五类，相应的Ig分子也分为五类，分别为IgG、IgM、IgA、IgD和IgE。

（三）功能区

Ig分子的H链与L链可通过链内二硫键折叠成若干球形功能区，每一功能区约由110个氨基酸组成。在功能区中氨基酸序列有高度同源性。

1. L链功能区　分为L链可变区（VL）和L链恒定区（CL）两功能区。

2. H链功能区　IgG、IgA和IgD的H链各有一个可变区（VH）和三个恒定区（CH1、CH2和CH3）共四个功能区。IgM和IgE的H链各有一个可变区（VH）和四个恒定区（CH1、CH2、CH3和CH4）共五个功能区。

3. 功能区的作用　①VL和VH是与抗原结合的部位。②CL和CH为遗传标记部位，决定同种异型Ig的抗原特异性。③CH2（IgG）和CH3（IgM）具有补体结合位点，能活化补体。④CH3、CH4能结合单核细胞、巨噬细胞、粒细胞、B细胞和NK细胞Fc段受体的功能。IgE的CH3功能区与结合肥大细胞和嗜碱性粒细胞Fc段受体有关。

4. 铰链区　铰链区不是一个独立的功能区，位于CH1和CH2之间。包括H链间二硫键，该区富含脯氨酸，易发生伸展及一定程度的转动。当VL、VH与抗原结合时此部位发生扭曲，使抗体分子上两个抗原结合点更好地与两个抗原决定簇发生互补，同时也能暴露出补体结合点。铰链区对木瓜蛋白酶、胃蛋白酶敏感，当用这些蛋白酶水解免疫球蛋白分子时此区发生裂解。IgM和IgE缺乏铰链区。

二、免疫球蛋白的水解片段

（一）木瓜蛋白酶的水解片段

1. 裂解部位　Ig铰链区H链链间二硫键近N端侧裂解。

2. 裂解片段　①两个Fab段（抗原结合段），每个Fab段由一条完整的L链（VH）和一条约为1/2的H链（CH1）组成，一个完整的Fab段可与抗原结合，表现为单价，但不

能形成凝集或沉淀反应。②一个 Fc 段（可结晶段），由连接 H 链二硫键和近羧基端两条约 1/2 的 H 链所组成，它不能与抗原结合，但仍保留活化补体以及与细胞 Fc 受体结合的能力。

（二）胃蛋白酶的水解片段

1. 裂解部位 Ig 铰链区 H 链链间二硫键近 C 端裂解。

2. 裂解片段 ①F（ab′）$_2$ 包括一对完整的 L 链和由链间二硫键相连的一对略大于 Fab 段中的 H 链，F（ab′）$_2$ 具有双价抗体活性，与抗原结合可发生凝集和沉淀反应。②Fc′可继续被胃蛋白酶水解成更小的片段，失去其生物学活性（图 3－2）。

用蛋白酶对 Ig 进行水解具有一定的实际意义，如白喉或破伤风抗毒素经胃蛋白酶水解后，精致提纯的制剂可减少超敏反应的发生，其原因就是去除了大部分 Fc 段。

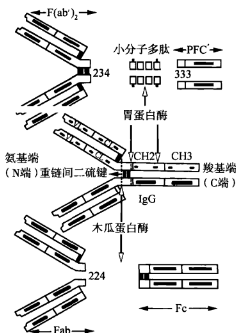


图 3－2 IgG 酶水解片段示意

第二节 抗体的生物学活性

一、特异性结合抗原

抗体最主要的生物学活性作用是与相应的抗原特异性结合，诱导体液免疫与细胞免疫的发生。其结合的特异性是由免疫球蛋白分子 V 区氨基酸组成与空间构型所决定，抗体与相应抗原表位立体构型相吻合，也即 V 区与抗原表位互补，在静电吸引下才能发生结合。抗原抗体结合后，引起免疫球蛋白分子的 Fc 段变构，从而产生其他的生物学活性。

二、活化补体

当抗体与相应抗原特异性结合后发生构象变化，其补体结合位点与补体结合从而激活补体，发挥补体的溶菌、溶细胞等免疫作用。

三、结合细胞表面的 Fc 受体

抗体与某些细胞表面 Fc 受体（FcR）结合后产生不同免疫效应，如引起调理作用、抗体依赖的细胞介导的细胞毒（ADCC）作用及超敏反应等。

（一）调理作用

调理作用是指如 IgG 与抗原结合后，可通过其 Fc 受体与巨噬细胞和中性粒细胞表面相应 IgG FcR 结合，增强吞噬细胞对抗原的吞噬作用（图 3－3）。

（二）发挥抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用（ADCC）

IgG 抗体以其 Fc 段与自然杀伤（NK）细胞表面相应的 IgG FcR 结合，增强 NK 细胞对

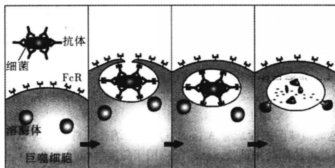


图3－3　抗体的调理吞噬作用

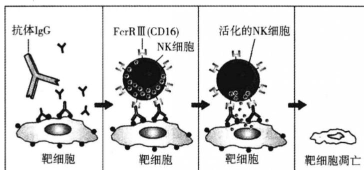


图3－4　抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用（ADCC）

靶细胞的杀伤作用（图3－4）。

（三）介导Ⅰ型超敏反应

变应原与通过Fc段固定在嗜碱性粒细胞、肥大细胞膜上的IgE结合，刺激细胞脱颗粒，引起Ⅰ型超敏反应。

四、通过胎盘与黏膜

在人类，IgG是唯一可通过胎盘从母体转移给胎儿的Ig。IgG的这种功能与IgGFc片段结构有关，如切除Fc段后所剩余的Fab并不能通过胎盘。IgG通过胎盘的作用是一种重要的自然被动免疫，对于新生儿抗感染有重要作用。sIgA可通过消化道和呼吸道黏膜，在黏膜局部发挥重要的抗感染作用。

第三节　各类免疫球蛋白的特性及功能

不同Ig其合成部位、合成时间、血清含量、分布、半衰期及生物学活性有所差别。

一、IgG

IgG多以单体形式存在，有IgG1、IgG2、IgG3和IgG4四个亚类。婴儿出生后第3个月开始合成IgG，5岁时达成人水平。IgG是血清中Ig的主要成分，占血清Ig总量的75%～

80%，其中IgG1含量最多。IgG半衰期最长，为20~23 d。五类Ig中IgG是唯一能通过胎盘的抗体，对预防新生儿感染起重要作用。

IgG在细胞外液和血清中的分布各占50%，是机体再次体液免疫应答产生的主要抗体，大多数抗菌、抗毒素及抗病毒的抗体均属于IgG。不少自身抗体，如抗核抗体、抗甲状腺球蛋白抗体也属于IgG。IgG还参与Ⅱ、Ⅲ型超敏反应的发生。

IgG某些亚类（如IgG1、IgG2、IgG3）可通过经典途径活化补体，发挥免疫效应。IgG以其Fc段与吞噬细胞和NK细胞表面相应受体结合，发挥调理吞噬和ADCC效应。IgG的Fc段还能同金黄色葡萄球菌表面成分A蛋白（SPA）结合，再与相应特异性抗原结合，出现细菌凝集现象，此即协同凝集试验，已广泛应用于免疫学检验。

二、IgA

IgA有血清型和分泌型两种。人出生后4~6月开始合成IgA，4~12岁血清中含量达成人水平。

血清型IgA主要存在于血清中，多为单体分子，占血清Ig总量的10%~20%，半衰期为5~6 d。分泌型IgA（sIgA）主要存在于外分泌液（初乳、唾液、泪液、胃肠液、支气管分泌液等）中，由J链连接的双体和分泌片组成（图3-5）。sIgA在局部黏膜抗感染中发挥重要作用，新生儿易患呼吸道、胃肠道感染可能与IgA合成不足有关。慢性支气管炎发作与sIgA的减少也有一定关系。产妇可通过初乳将sIgA传递给婴儿，这也是一种重要的自然被动免疫，因此应大力提倡母乳喂养。

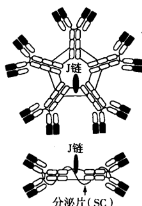


图3-5 IgM（上）与sIgA（下）结构

三、IgM

血清中IgM是由5个单体通过一个J链和二硫键连接成五聚体，分子质量最大，称为巨球蛋白。IgM占血清总Ig的5%~10%。IgM的半衰期短，为5日左右。

在个体发育过程中，IgM是最早出现的Ig，在胎儿发育晚期即能合成，但IgM不能通过胎盘，故脐血中IgM升高，提示胎儿宫腔内感染（如梅毒螺旋体、风疹或巨细胞病毒等）。在抗原刺激诱导体液免疫应答过程中，一般IgM也最先产生。由于IgM在免疫应答早期产生，并在补体参与下的溶血作用比IgG强500倍以上，而且活化补体后通过C3b、C4b等片段发挥调理作用，因此IgM在机体的早期免疫防护中占有重要地位，临床上可作为早期感染的指标。天然的血型抗体（凝集素）也为IgM。

四、IgD

IgD主要由扁桃体、脾等处浆细胞产生，含量不到血清总Ig的1%，在个体发育中合成较晚。IgD铰链区很长，且对蛋白酶水解敏感，因此IgD半衰期很短，仅2.8 d。血清中IgD确切的免疫功能尚不清楚。在B细胞分化过程中，成熟B细胞同时表达mIgM和mIgD，对抗原的刺激出现正应答；不成熟的B细胞只表达mIgM，抗原刺激后表现为免疫耐受。

五、IgE

IgE 在血清中含量极低，仅占血清总 Ig 的0.002%，单体结构，在个体发育中合成较晚。IgE 主要由鼻咽部、扁桃体、支气管及胃肠道等黏膜固有层的浆细胞产生，这些部位常是变应原入侵和Ⅰ型超敏反应发生的场所。IgE 为亲细胞抗体，CH3 功能区可与嗜碱性粒细胞、肥大细胞膜上高亲和力 FcεRⅠ结合。变应原再次进入机体与已固定在嗜碱性粒细胞、肥大细胞上的 IgE 结合，可引起Ⅰ型超敏反应。寄生虫感染或过敏反应发作时，局部的外分泌液和血清中 IgE 水平都明显升高。

第四节　抗体的人工制备

一、多克隆抗体

选用一种天然抗原免疫动物。由于抗原物质具有多种抗原决定簇，故可刺激多个 B 细胞克隆产生针对多种抗原决定簇的不同抗体，分泌到血清或其他体液中。这种血清实际上是含有多种抗体的混合物，即为多克隆抗体，如抗毒素、抗病毒血清等。

二、单克隆抗体

单克隆抗体（monoclonal antibody，mAb）由识别一种抗原决定簇的细胞克隆所产生的均一性抗体。如能将所需要的抗体形成细胞选出，并能在体外进行培养，即可获得已知特异的单克隆抗体。

单克隆抗体的制备采用杂交瘤技术，即将小鼠骨髓瘤细胞和经绵羊红细胞（SRBC）免疫的小鼠脾细胞在体外进行细胞融合，结果发现部分形成的杂交细胞既能继续在体外培养条件下生长繁殖又能分泌抗 SRBC 抗体，称这种杂交细胞系为杂交瘤。这种杂交瘤细胞既具有骨髓瘤细胞能大量无限生长繁殖的特性，又具有抗体形成细胞合成和分泌抗体的能力。这种用杂交瘤技术制备的单克隆抗体可视为第二代抗体。

单克隆抗体纯度高、特异性强，可以提高各种血清学方法检测抗原的敏感性及特异性。但单克隆抗体又多为双价抗体，与抗原结合不易交联为大分子集团，故不易出现沉淀反应，此为其不足之处。单克隆抗体的应用大大促进了对各种传染病和恶性肿瘤诊断的准确性。

单克隆抗体亦可与核素、各种毒素（如白喉外毒素或篦麻毒素）或药物通过化学偶联或基因重组制备成导向药物用于肿瘤的治疗，是一种新型免疫治疗方法，有可能提高对肿瘤的疗效。单克隆抗体亦可用于对各种免疫细胞及其他组织细胞表面分子的检测，这对免疫细胞的分离、鉴定和分类，以及研究各种膜表面分子的结构与功能都具有重要意义。

三、基因工程抗体

临床应用的单克隆抗体均为鼠源性，对人是异种抗原，反复使用可引起超敏反应，限制了单克隆抗体在体内的应用。随着 DNA 重组技术的发展，20 世纪 80 年代开始了基因工程抗体的研究。基因工程抗体是某些鼠源性抗体的氨基酸序列，被人抗体的部分氨基酸序列替代，但保留其结合抗原的特异性部位。基因工程抗体的研制与发展，为新一代抗体的制备与应用展示了广阔的前景。



讨论与思考

1. 比较抗体与免疫球蛋白的异同点。
2. 绘出免疫球蛋白基本结构的示意图。
3. 从抗体的结构来分析其生物学活性。
4. 简述五类免疫球蛋白的主要特性及功能。

（王玉红）

第四章　补体系统

【学习要点】 补体的概念；补体的性质和组成；补体三条激活途径的激活物及意义；补体的生物学活性。

补体（complement，C）是存在于正常人或动物血清中的一组经活化后具有酶活性的蛋白质，包括三十余种可溶性蛋白与膜结合蛋白，故称为补体系统。补体成分以酶原的形式存在，经激活后，以酶促级联的方式依次活化，介导细胞及细菌溶解，促进吞噬、引起炎症等反应。补体系统参与机体特异性与非特异性免疫，是体内具有重要生物学作用的效应系统和效应放大系统。那么补体又是如何被激活的呢?

第一节　补体的构成及理化性质

一、补体系统的组成

（一）补体固有成分

参与补体三条激活途径的补体固有成分包括：①参与经典激活途径的 C1、C2、C4。②参与旁路激活途径的 B 因子、D 因子。③参与甘露聚糖结合凝集素激活途径的 MBL 和 MBL 相关的丝氨酸蛋白酶。④补体激活的共同成分：C3、C5 ~ C9。

（二）补体调节蛋白

以可溶性或膜结合形式存在，参与补体激活，主要包括备解素（P 因子）、C1 抑制物、C4 结合蛋白及 H 因子等。

（三）补体受体（CR）

存在于细胞膜上，介导补体活性片段发挥生物学效应，包括 CR1 ~ CR5、C3aR、C4aR 等。

二、补体系统的命名

参与补体经典激活途径的补体成分，按其发现的先后顺序命名为 C1、C2…C9。补体系统其他成分以英文大写字母表示，如 B 因子、D 因子、H 因子等；补体调节蛋白多以功能命名，如 C1 抑制物、C4 结合蛋白、促衰变因子等。补体成分被激活时，则在数字或代号上方加一横线表示，如 $C\overline{4b2b}$等；其裂解片段则另以英文小写字母表示，如 C3a、C3b 等，通常 a 为小片段，b 为大片段。被灭活后的成分在其符号前加 i 表示，如 iC3b。

三、补体的理化性质

补体各成分的化学组成均为糖蛋白，约占血清球蛋白总量的10%。多数为β蛋白，少数属于α或γ球蛋白，各组分中C3含量最高。正常情况下，补体在血清中含量相对稳定，但在病理情况下，补体含量可增高或降低。补体对许多理化因素敏感，多数补体成分对热敏感，56 ℃ 30 min可使补体大部分组分丧失活性；室温下也易失活，0～10 ℃时活性仅能保持3～4 d，故检测补体采用新鲜血清标本。若需较长时间保存，应置于-20 ℃低温下。机械振荡、紫外线照射、强碱、强酸、乙醇及蛋白酶也可使补体失活。

第二节　补体系统的激活与调节

在生理情况下，血清中的大多数补体成分以酶原（非活性）状态存在。补体的激活是在某些激活物的作用下，补体成分按一定顺序，以酶促级联方式依次激活，而产生各种生物学效应。

按激活补体物质的起始顺序不同分为三条途径：由抗原-抗体复合物结合C1q启动激活的途径称为经典途径（classical pathway）；由病原微生物介导，从C3开始的途径称为旁路途径（alternative pathway）；由MHC结合至细菌表面的甘露糖残基，启动激活的途径称为MHC（mannan binding lectin，MBL）途径。通过这三条途径最终可达到溶解靶细胞效应。

一、经典激活途径

经典激活途径又称为传统途径，参与此途径的补体成分包括C1～C9。IgG或IgM类抗体与相应抗原结合形成的复合物是经典激活途径的主要激活物，此复合物与C1结合开始，依次激活补体各成分直至C9，其反应顺序为C1、C4、C2、C3、C5…C9。整个激活过程分为三个阶段：识别阶段、活化阶段及膜攻击阶段。

（一）识别阶段

抗原和抗体结合后，抗体发生构象改变，使Ig的C区的补体结合点暴露，C1与之结合并被激活，这一过程称为补体经典途径的识别或启动。

C1由3个亚单位组成，包括C1q、C1r和C1s，其中C1q由6个相同亚单位组成，每个亚单位末端卷曲成球形，是与免疫球蛋白分子上的补体结合点相结合的部位，即C1q与Ig结合的部位（图4-1）。

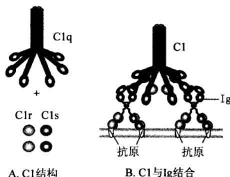


图4-1　C1结构及C1与Ig结合

1个C1q分子中必须有两个以上的球形结构与免疫球蛋白的Fc段结合，才能使C1活化。IgG为单体，只有两个以上的IgG分子与抗原结合时，才能提供两个相邻补体结合位点，激活C1。IgM为五聚体，所以1个IgM分子与抗原结合即可激活补体。C1q激活后，导致C1r被裂解，它又进一步裂解C1s，至此C1完全活化。

（二）活化阶段

C3 转化酶和 C5 转化酶形成阶段。C1s 水解 C4 成小片段 C4a 和大片段 C4b，C4a 释放到液相，C4b 与抗原抗体复合物所在的靶细胞膜结合，未被结合的 C4b 迅速失去结合能力。在 Mg^{2+} 存在时，C2 与 C4b 结合，被 C1s 水解为 C2b 和 C2a，C2a 释放入液相。C2b 与 C4b 结合于靶细胞膜表面，形成 C$\overline{4b2b}$，即 C3 转化酶。C3 被 C3 转化酶水解成 C3a 释放入液相，大片段 C3b 与靶细胞膜上 C$\overline{4b2b}$结合，形成 C$\overline{4b2b3b}$，即 C5 转化酶。裂解下来的 C4a、C2a、C3a 则游离于液相中，发挥各自的生物学作用。

（三）膜攻击阶段

C5 转化酶裂解 C5 为 C5a 和 C5b，C5a 释放入液相，具有过敏毒素和趋化作用。C5b 与细胞膜结合，并依次与 C6 和 C7 结合成 C$\overline{5b67}$，C$\overline{5b67}$是使细胞膜受损的关键组分，与细胞膜结合后即插入细胞膜脂质双层中。C$\overline{5b67}$无酶活性，但其分子排列有利于与 C8 结合形成 C$\overline{5b678}$。C$\overline{5b678}$可牢固附着在细胞表面，其中 C8 是 C9 的结合部位，通常与 12～15 个 C9 分子结合成 C$\overline{5b6789}$，即膜攻击复合物（Membrane Attack Complex，MAC）。在 MAC 中，C9 聚合体插入靶细胞的脂质双层，形成跨膜孔道，使得小分子和离子等从胞内逸出，而蛋白质类大分子难以逸出，大量水分子进入胞内，导致细胞膨胀而裂解（图 4－2）。

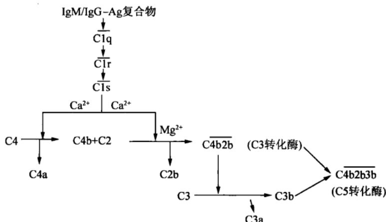


图 4－2　补体激活的经典途径

二、旁路途径

旁路途径又称为替代途径，由 C3、B 因子、D 因子参与，不需要 C1、C4、C2 参与的补体活化过程。激活物主要是脂多糖、酵母多糖、葡聚糖、凝聚的 IgA 及 IgG4 等物质。C3b 与这些物质结合后，不易被迅速灭活，从而使后续连锁反应得以进行。

（一）C3 转化酶的形成

在生理状态下，C3 受蛋白酶作用，持续缓慢地产生少量 C3b，游离的 C3b 很快被体液中的 I 因子所灭活。当脂多糖等激活物存在时，C3b 与其结合而不易被灭活。在 Mg^{2+} 存在时 B 因子与 C3b 结合，并被 D 因子水解成 Ba 和 Bb 两个片段。小片段 Ba 游离于液相，大片段 Bb 和 C3b 结合形成 C$\overline{3bBb}$复合物，即为旁路途径的 C3 转化酶。C3 转化酶极易被降解，而与血清中的 P 因子结合后较稳定。在激活物存在条件下，C$\overline{3bBbP}$不断地水解 C3，产生的

C3b 沉积于颗粒物质表面，与 Bb 结合形成更多的 C3 转化酶，可放大初始的激活作用。故 C3b 即是 C3 转化酶的组成部分，又是 C3 转化酶作用生成的产物，此过程形成了旁路途径的正反馈放大机制。

（二）C5 转化酶的形成

$C\overline{3bBb}$水解 C3 产生 C3a 和 C3b，C3b 沉积在颗粒表面并与 $C\overline{3bBb}$结合形成 $C\overline{3bBb3b}$（或 $C\overline{3bnBb}$），即为旁路途径的 C5 转化酶，可使 C5 水解成 C5a 和 C5b，其后的激活过程与经典途径相同，形成 MAC，导致靶细胞溶解（图 4－3）。

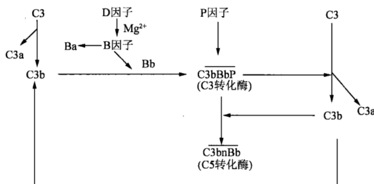


图 4－3 补体激活的旁路途径

三、MBL 途径

MBL 途径又称凝集素途径，此途径是由甘露聚糖结合凝集素（MBL）与细菌甘露糖残基和丝氨酸蛋白酶结合而启动的补体激活途径。MBL 是一种糖蛋白，属于凝集素家族，正常血清中含量极低，在病原微生物感染早期，肝细胞合成和分泌 MBL 增加。MBL 可与细菌的甘露糖残基结合，再与丝氨酸蛋白酶结合，形成 MBL 相关的丝氨酸蛋白酶（MASP）。MASP 具有与活化 C1s 类似的活性，水解 C4 和 C2，产生 C4b 和 C2b，形成 C4b2b，即 C3 转化酶。此后的活化机制与经典途径相同（图 4－4）。

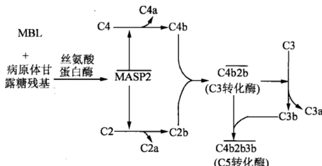


图 4－4 补体激活的 MBL 途径

表 4-1 三条激活途径的比较

项目	经典途径	旁路途径	MBL 途径
激活物	抗原、抗体（IgM、IgG）形成的免疫复合物	细菌脂多糖、酵母多糖、IgA、IgE 等	MBL 与病原体结合
参与的补体成分	C1 ~ C9	C3 、C5 ~ C9、B 因子、D 因子、P 因子	C2 ~ C9
所需离子	Ca^{2+}、Mg^{2+}	Mg^{2+}	
C3 转化酶	$C\overline{4b2b}$	$C\overline{3bBb}$或 $C\overline{3bBbP}$	$C\overline{4b2b}$
C5 转化酶	$C\overline{4b2b3b}$	$C\overline{3bnBb}$或 $C\overline{3bnBbP}$	$C\overline{4b2b3b}$
功能	参与特异性体液免疫效应阶段	参与非特异性免疫，在感染早期起重要作用	参与非特异性免疫，在感染早期起重要作用

四、补体激活过程的调节

机体通过一系列复杂的因素，调节补体系统的激活过程，使之反应适度。例如经 C3b 的正反馈途径即可扩大补体的生物学效应。但补体系统若过度激活，不仅消耗大量补体成分，使机体抗感染能力下降，而且在激活过程中产生的大量生物活性物质，会使机体发生剧烈的炎症反应或造成组织损伤，引起病理过程。这种过度激活及其所造成的不良后果，可通过调控机制而避免。这种调控机制包括补体系统中某些成分的裂解产物自行衰变及体液中多种灭活因子和抑制物的调节作用。

第三节 补体的生物学活性

补体系统是人和某些动物在长期的种系进化过程中获得的非特异性免疫因素之一，它也在特异性免疫中发挥效应，它的作用是多方面的。补体系统的生物学活性，大多是由补体系统激活时产生的各种活性物质（主要是裂解产物）发挥的。补体成分及其裂解产物的生物学活性见表 4-2。

表 4-2 补体成分及其裂解产物的生物学活性

补体成分或裂解产物	生物学活性	作用机制
C5 ~ C9	细胞毒作用（溶菌、杀菌作用）	嵌入细胞膜的磷脂双层结构中，使细胞膜穿孔、细胞内容物渗漏
C3b	调理作用	与细菌或细胞结合使之易被吞噬
C3b	免疫黏附作用	与抗原抗体复合物结合后，黏附于红细胞或血小板，使复合物易被吞噬
C1、C4	中和病毒作用	增强抗体的中和作用，或直接中和某些 RNA 肿瘤病毒

续表

补体成分或裂解产物	生物学活性	作用机制
C2a	补体激肽	增强血管通透性
C3a、C5a	过敏毒素	与肥大细胞或嗜碱性粒细胞结合后释放组胺等介质，使毛细胞血管扩张
C3a、C5a	趋化因子	借其梯度浓度吸引中性粒细胞及单核细胞

一、细胞毒及溶菌、杀菌作用

补体能溶解红细胞、白细胞及血小板等。当补体系统的膜攻击单位 C5 ~ C9 均结合到细胞膜上时，细胞会出现肿胀和超微结构的改变，细胞膜表面出现许多直径为 8 ~ 12 mm的圆形损害灶，最终导致细胞溶解。

补体还能溶解或杀伤某些革兰阴性菌，如霍乱弧菌、沙门菌及嗜血杆菌等。革兰阳性菌一般不被溶解，这可能与细胞壁的结构特殊或细胞表面缺乏补体作用的底物有关。

二、调理作用

补体裂解产物 C3b 与细菌或其他颗粒结合，可促进吞噬细胞的吞噬，称为补体的调理作用。C3 裂解产生出的 C3b 分子，一端能与靶细胞（或免疫复合物）结合，其另一端能与细胞表面有 C3b 受体的细胞（单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等）结合，在靶细胞与吞噬细胞表面之间起到桥梁作用，从而促进了吞噬。

三、免疫黏附作用

免疫复合物激活补体之后，可通过 C3b 而黏附到表面有 C3b 受体的红细胞、血小板或某些淋巴细胞上，形成较大的聚合物，可能有助于被吞噬清除。

四、中和及溶解病毒作用

在病毒与相应抗体形成的复合物中加入补体，则明显增强抗体对病毒的中和作用，阻止病毒对宿主细胞的吸附和穿入。

近年来发现，不依赖特异性抗体，只有补体即可溶解病毒的现象。例如，RNA 肿瘤病毒及 C 型 RNA 病毒均可被灵长类动物的补体所溶解。认为这是由于此类病毒包膜上的 C1 受体结合 C1q 之后所造成的。

五、炎症介质作用

炎症也是免疫防御反应的一种表现。感染局部发生炎症时，补体裂解产物可使毛细血管通透性增强，吸引白细胞到炎症局部。

1. 激肽样作用 C2a 能增加血管通透性，引起炎症性充血，具有激肽样作用，故称其为补体激肽。

2. 过敏毒素作用 C3a、C5a 均有过敏毒素作用，可使肥大细胞或嗜碱性粒细胞释放组胺，引起血管扩张，增加毛细血管通透性及使平滑肌收缩等。

3. 趋化作用　C3a、C5a 又为趋化因子，能吸引中性粒细胞和巨噬细胞向炎症部位聚集，对入侵病原菌进行吞噬和清除，同时引起炎症反应。

第四节　血清的补体水平与疾病

人类血清中补体含量相对稳定，只有在患某些疾病时，血清补体总量或各成分含量才可能发生变动。目前可以根据补体的溶血活性测定其总含量，亦可用免疫扩散法测定某些补体成分的含量。

恶性肿瘤等少数疾病患者血清补体总量可较正常人高 2～3 倍，其意义并不清楚。在某些传染病中亦可见到代偿性增高。

血清补体总量低于正常值者，称为低补体血症。低补体血症可见于以下几种情况：①补体成分的大量消耗：可发生在血清病、链球菌感染后肾小球肾炎、系统性红斑狼疮、自身免疫性溶血性贫血、类风湿性关节炎及同种异体移植排斥反应等。②补体的大量丢失：多见于外伤、手术和大失血的患者。补体成分随血清蛋白的大量丧失而丢失，发生低补体血症。③补体合成不足：主要见于肝脏病患者，例如肝硬化、慢性活动性肝炎和急性肝炎的重症病例。



讨论与思考

1. 检测补体含量时为何要取新鲜的血清标本？
2. 试比较补体的三条激活途径。
3. 试述补体激活后引发的生物学活性。

（王玉红）

第五章 主要组织相容性复合体及其编码分子

【学习要点】 主要组织相容性抗原等有关概念；HLA 分子的分布及主要生物学功能；HLA 复合体的主要遗传特征；HLA 与临床医学之间的关系。

20 世纪初已发现，在不同种属或同种不同动物个体间进行正常组织或器官移植时会出现排斥现象，它是供者与受者组织不相容的反映。这种器官或组织移植时供者与受者相互接受的程度称组织相容性。这是由个体细胞表面抗原的特异性差异所决定，这种代表个体特异性的抗原称为组织相容性抗原（histocompatibility antigen）或移植抗原。其中能引起快而强的排斥反应者称为主要组织相容性抗原，其编码基因是一组紧密连锁的基因群，称为主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）。主要组织相容性抗原也称 MHC 分子。

不同种属的哺乳类动物其 MHC 及编码的抗原系统有不同的命名，HLA 复合体病原菌分子因为首先在人外周血白细胞表面发现，故称为人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA），HLA 复合体病原菌又称为 HLA 复合体。现已证明，控制机体免疫应答能力与调节功能的基因也存在于 MHC 内。因此，MHC 不仅与移植排斥反应有关，也广泛参与免疫应答的诱导与调节。

第一节 MHC 的结构及遗传特性

一、MHC 定位及结构

人类的 MHC 位于人第 6 号染色体的短臂上，结构很复杂，表现为高度多态性。HLA 复合体共有 224 个基因座位，其中 128 个为功能性基因（有产物表达）。传统上按其产物的结构、表达方式、组织分布及功能可将这些基因座位分为三类（图 5 - 1）。

（一）MHC - Ⅰ类基因区

主要为 MHC - A、MHC - B、MHC - C 三个基因座位，其产物为 MHC - Ⅰ类分子的 α 链，它与第 15 号染色体编码的 β2 微球蛋白（β2m）共同构成 MHC - Ⅰ类分子。

（二）MHC - Ⅱ类基因区

主要为 D 区，它包括 DP、DQ、DR 三个亚区。每个亚区又包括两个或两个以上的功能基因座位。其产物为 HLA - Ⅱ类分子。

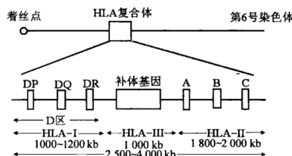


图 5-1　人类 HLA 复合体结构示意

（三）MHC-Ⅲ类基因区

包括 C2、C4、Bf 等基因座位，其主要产物有 C2、C4、B 因子等补体成分。

二、HLA 复合体的遗传特征

（一）单倍型遗传

HLA 复合体是一组紧密连锁的基因群，HLA 基因在一条染色体上的组合称为单倍型。减数分裂时，同源染色体之间的 HLA 等位基因很少发生交换，在遗传过程中，HLA 单倍型可作为一个完整的遗传单位由亲代传给子代。

二倍体生物的每一细胞均有两个同源染色体组，分别来自父母双方。故子女的 HLA 单倍型也是一个来自父方，一个来自母方。在同胞之间比较 HLA 单倍型会出现下列三种可能性：二个单倍型完全相同或完全不同的概率各占 25%，有一个单倍型相同的概率占 50%。至于亲代与子代之间则必然有一个单倍型相同，也只能有一个单倍型相同（图 5-2）。这一遗传特点在器官移植供者的选择以及法医的亲子鉴定中得到了应用。

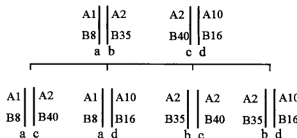


图 5-2　HLA 单元型遗传

a、b、c、d 代表单元型；A1、A2、B8、B35 等代表 HLA 基因位座等位基因

（二）高度多态性

HLA 复合体是迄今已知人体最复杂的基因复合体，有高度的多态性。据 1999 年统计，整个 HLA 复合体等位基因数已达 1 031 个。HLA 的多态性现象是由下列原因所致：

1. 复等位基因　位于一对同源染色体上对应位置的一对基因称为等位基因。由于群体中的突变，同一座位上存在多个等位基因称为复等位基因。但对某一基因座位，一个个体最多只能有两个等位基因。前已述及，HLA 复合体的每一座位均存在为数众多的复等位基因，

这是HLA高度多态性的最主要原因。由于各个座位基因是随机组合的，故人群中的基因型可达10^{12}之多。

2. 共显性 一对等位基因同为显性称为共显性。HLA复合体中每一个等位基因均为共显性，从而大大增加了人群中HLA表型的多样性，达到10^7数量级。因此，除了同卵双生外，无关个体间HLA型别完全相同的可能性极小。

HLA的高度多态性显示了遗传背景的多样性，这可能是高等动物抵御不利环境因素的一种适应性表现，从而对维持种属的生存与延续具有重要的生物学意义，但也给组织移植过程中寻找配型适合的供体带来很大的困难。

（三）连锁不平衡

HLA不同基因座位的各等位基因在人群中以一定的频率出现。按随机分配的规律，两个等位基因同时出现在一条染色体上的概率应是两个频率的乘积，然而实际上有些连锁的基因并非完全随机的组成单倍型，而是较多地在一起出现，此现象称为连锁不平衡。这表明，处于连锁不平衡状态中的等位基因往往经常地连在一起。由于存在连锁不平衡，某些单倍型在群体中可出现较高的频率，检测单倍型比分析单一的等位基因频率更有助于从无血缘关系人群中寻找HLA相匹配的器官移植供者。

三、HLA分子的分布、结构

（一）HLA分子的分布

1. HLA－Ⅰ类分子 广泛分布于体内各种有核细胞表面，包括血小板和网织红细胞。成熟的红细胞一般不表达Ⅰ类抗原。不同的组织细胞表达Ⅰ类抗原的密度各异。外周血白细胞和淋巴细胞所含Ⅰ类抗原量最多。

2. HLA－Ⅱ类分子 主要表达在某些免疫细胞表面，如抗原递呈细胞（包括B细胞、单核/巨噬细胞，树突状细胞）、胸腺上皮细胞及激活的T细胞表面。

（二）HLA分子的结构

1. HLA－Ⅰ类分子 由重链（α链）和轻链（β2m）两条多肽链通过非共价键连接的异二聚体糖蛋白分子。HLA－Ⅰ类分子可以分为四个区域（图5－3）。

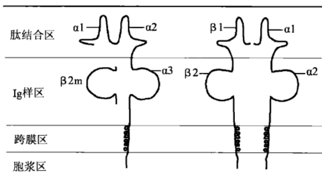


图5－3 HLA－Ⅰ、HLA－Ⅱ类分子结构

（1）多肽结合区：由α1和α2功能区组成，共同构成结合槽，与抗原多肽结合。HLA－Ⅰ类分子的同种异型抗原决定簇就位于该区域，同时它也是$CD8^+$T细胞的TCR识别的部位。

（2）Ig 样区：由 α3 功能区和 β2m 构成。α3 功能区与 Ig 的恒定区具有同源性，它是 Tc 细胞表面 CD8 分子的结合部位。对维持 HLA－Ⅰ类分子天然构型的稳定性及表达具有重要意义。

（3）穿膜区：呈螺旋状结构穿过细胞膜并将 HLA－Ⅰ类分子锚定在细胞膜上。

（4）胞浆区：它与细胞内外信息的传递有关。

2. HLA－Ⅱ类分子　由 α 链和 β 链通过非共价键连接的异二聚体糖蛋白分子，它们均由 HLA－Ⅱ类基因编码。HLA－Ⅱ类分子也分为四个区域（图 5－3）。

（1）多肽结合区：由 α1 和 β1 功能区组成，其结合槽与抗原多肽结合。HLA－Ⅱ类分子的同种异型抗原决定簇就位于该区域，同时它也是 $CD4^+$T 细胞的 TCR 识别的部位。

（2）Ig 样区：由 α2 和 β2 功能区构成。TH 细胞表面 CD4 分子可与 β2 功能区结合。

（3）跨膜区：将 HLA－Ⅱ类分子锚定在细胞膜上。

（4）胞浆区：传递细胞内外的信号。

第二节　MHC 分子的生物学功能

MHC 是免疫学领域研究的热点。MHC 分子作为代表个体特异性的主要组织抗原，在排斥反应中起重要作用。MHC 分子也是参与免疫应答和免疫调节的关键分子。MHC 的主要功能包括：

一、参与抗原的递呈

在免疫应答中，内源性抗原（如肿瘤抗原、病毒抗原等）必须与相应的 MHC－Ⅰ类分子结合，以内源性抗原多肽－MHC－Ⅰ类分子复合物的形式表达于细胞表面，才能被相应的 $CD8^+$Tc 细胞的 T 细胞抗原受体（TCR）识别。外源性抗原被 APC 加工处理后的抗原多肽与 HLA－Ⅱ类分子结合，以外源性抗原多肽－MHC－Ⅱ类分子复合物的形式表达于细胞表面，才能被相应的 $CD4^+$TH 细胞的 TCR 识别。

二、参与免疫细胞的分化并约束免疫细胞间的相互作用

T 细胞在胸腺发育时，MHC 参与了成熟过程。TCR 识别靶细胞表面的抗原肽同时，还须识别靶细胞表面的 MHC 分子，此现象称为 MHC 限制性。具体表现为 $CD8^+$T 细胞在识别抗原肽的同时，需识别 MHC－Ⅰ类分子；$CD4^+$T 细胞在识别抗原肽的同时，需识别 MHC－Ⅱ类分子。

三、参与免疫应答的调节及遗传控制

MHC 通过抗原递呈、MHC 的限制性、参与 T 细胞分化发育和活化、建立自身耐受等诸多环节，调节影响免疫应答。

四、引起移植排斥反应

在同种异体器官移植时，MHC－Ⅰ类和 MHC－Ⅱ类抗原也是引起移植排斥反应的主要抗原。

第三节 HLA与临床医学

一、HLA与疾病相关性

某些疾病的发生与一些特定的HLA分子相关。最典型的例子是强直性脊柱炎患者中HLA－B27分子阳性率高达58%～97%，而健康对照人群仅为1%～8%（表5－1）。

表5－1 HLA和疾病的相关性

疾病	HLA抗原	相对危险性RR（%）
强直性脊柱炎	B27	89.8
急性前葡萄膜炎	B27	10.0
肾小球性肾炎咯血综合征	DR2	15.9
多发性硬化症	DR2	4.8
乳糜泻	DR3	10.8
突眼性甲状腺肿	DR3	3.7
重症肌无力	DR3	2.5
系统性红斑狼疮	DR3	5.8
胰岛素依赖型糖尿病	DR3/DR4	25.0
类风湿性关节炎	DR4	4.2
寻常天疱疮	DR4	14.4
淋巴瘤性甲状腺肿	DR5	3.2

迄今已检出五百余种疾病被认为与HLA关联，大部分为自身免疫性疾病。

二、HLA表达异常与疾病的关系

HLA表达异常即细胞表面HLA分子质与量的异常，可参与疾病发生。

（一）HLA－Ⅰ类抗原表达异常

在许多人类肿瘤或肿瘤衍生的细胞株均已发现MHC－Ⅰ类抗原表达缺失或密度降低。若将Ⅰ类基因转染给肿瘤细胞株，则恶变细胞可发生逆转，且浸润性与转移性消失或降低。这可能是由于MHC－Ⅰ类抗原缺失的肿瘤细胞不能被免疫细胞识别并攻击，从而导致肿瘤免疫逃逸。

（二）HLA－Ⅱ类抗原表达异常

在正常情况下不表达Ⅱ类抗原的细胞，由于感染等因素的影响，异常表达HLA－Ⅱ类抗原，可导致自身免疫性疾病。如Graves病患者的甲状腺上皮细胞HLA－Ⅱ类抗原异常表达，将自身抗原递呈给免疫细胞，从而启动免疫应答。

（三）HLA与排斥反应

移植物存活率很大程度上取决于供者和受者之间HLA型别相合的程度。在肾移植中，

各 HLA 基因座位配合的重要性依次为 HLA－DR、HLA－B、HLA－A。在骨髓移植中，为预防严重的移植物抗宿主反应，一般要求从同胞中选择 HLA 全相同的个体作为供者。

（四）HLA 与输血

多次接受输血的患者体内可产生抗 HLA 的抗体，从而发生因白细胞或血小板破坏而引起的输血反应。因此，对多次接受输血的患者应尽量选择 HLA 相同的供者。

（五）HLA 与法医

由于 HLA 复合体的高度多态性，在无关个体间 HLA 表型全相同的概率极低，故 HLA 复合体被看作是伴随个体终生的特异性遗传标记。由于 HLA 复合体具有高度多态性及单倍型遗传的特点，使 HLA 分型成为鉴定亲子关系的重要手段。



讨论与思考

1. 比较主要组织相容性抗原等有关概念。
2. 进行器官移植时为何要首选近亲？
3. MHC 分子的主要生物学功能有哪些？
4. HLA 在临床上有哪些应用价值？

（王玉红）

第六章　细胞因子

【学习要点】 细胞因子的概念；细胞因子的共同特征；细胞因子的分类。

细胞因子（cytokine，CK）是由机体细胞经刺激诱导而合成和分泌的一大类能在细胞间传递信息、具有免疫调节和效应功能的小分子蛋白质。主要由免疫细胞产生，也可由非免疫细胞产生，如血管内皮细胞、成纤维细胞、基质细胞等。

第一节　细胞因子概述

一、细胞因子的分类

自 1957 年干扰素发现以来，先后有大量具有不同生物学活性的细胞因子被发现。目前已经发现两百余种人类细胞因子，多数以单体形式存在，少数以二聚体或三聚体形式存在，通过结合靶细胞上的细胞因子受体发挥生物学作用。常见的细胞因子按生物学功能不同可分为白细胞介素（interleukin，IL）、干扰素（interferon，IFN）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、集落刺激因子（colony stimulating factors，CSF）、趋化性细胞因子、生长因子（growth factor，GF）等。

二、细胞因子的共同特征

细胞因子种类繁多，但它们具有许多共同特性，其特点概括如下：

1. 多源性　一种细胞因子可由多种细胞产生，一种细胞也可产生多种细胞因子。

2. 多效性　一种细胞因子可作用于多种细胞，引起不同的生理功能。这是因为一种细胞因子受体广泛分布于多种细胞上，介导不同的生物学效应。

3. 高效性　由于细胞因子与其受体间有很高的亲和力，因此具有微量高效特点，只需极微量（$10^{-10} \sim 10^{-15}$mol/L）细胞因子即可发挥很强的生物学效应。

4. 速效性　细胞因子并非预先合成储存于细胞内，而是细胞被激活后，立即启动基因转录，合成并迅速分泌大量一定种类的细胞因子，编码细胞因子的 mRNA 半衰期很短，一旦刺激结束，细胞因子的表达随即停止。

5. 自分泌与旁分泌性　多数细胞因子以自分泌和旁分泌形式（图 6－1）发挥效应，即主要作用于分泌细胞本身或邻近细胞，多在局部发挥效应。但是在一定条件下，某些细胞因子也可以进入血流作用于远处的靶细胞，这种作用方式称为内分泌。

6. 网络性　一种细胞因子不是单一的作用，而是与其他细胞因子互相联系而发挥综合

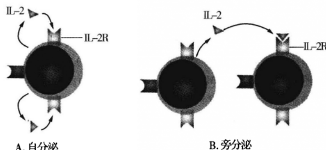


图 6-1　自分泌与旁分泌

作用，如相互诱生，重叠、协同、拮抗等作用。重叠作用是指几种不同的细胞因子可作用于同一种靶细胞产生相同或相似的生物学效应，协同是指一种细胞因子可以增强另一种细胞因子的某种生物学作用，拮抗是指一种细胞因子可以抑制另一种细胞因子的某种生物学作用。细胞因子对靶细胞的作用没有抗原特异性，也不受 MHC 限制。

三、细胞因子的主要生物学作用

（一）促进炎症反应

活化的巨噬细胞可以产生 IL-1、IL-6 和 TNF-α 等促炎细胞因子，其主要作用有：①直接作用于下丘脑体温调节中枢，引起发热；②刺激肝细胞合成急性期蛋白，激活补体 MBL 途径；③刺激骨髓干细胞增殖分化，释放大量中性粒细胞入血，提高机体抗感染免疫应答能力；④激活单核巨噬细胞和中性粒细胞，增强其吞噬杀伤能力；⑤上调血管内皮细胞的黏附分子，促进中性粒细胞经血管壁渗出到炎症部位。

（二）抗病毒、抗肿瘤

1. 直接作用　IFN 能诱导正常组织细胞产生抗病毒蛋白，从而抑制病毒在细胞内的复制，起到防止病毒感染和扩散的作用；TNF 可通过凋亡机制产生杀瘤作用。

2. 激活效应细胞　IFN-γ、TNF 和 IL-12 等细胞因子可以激活巨噬细胞，产生抗病毒和杀瘤作用；IFN-γ 还可以上调靶细胞表面 MHC-Ⅰ类分子，提高其抗原递呈能力，从而增强 CTL 细胞对肿瘤细胞和病毒感染靶细胞的杀伤作用；IL-2、IL-12 和 IFN-γ 等可激活 NK 细胞，增强机体抗病毒和抗肿瘤作用。

（三）参与和调节免疫应答

1. 免疫应答识别活化阶段　IFN 和 TNF 等可促进 APC 表达 MHC-Ⅱ类分子，增强抗原递呈作用，IL-10 可减少 MHC-Ⅱ类分子和 B7 等共刺激分子的表达，降低抗原递呈作用。

2. 免疫应答增殖分化阶段　IL-2、4、5、6 等细胞因子可促进 B 细胞活化、增殖、分化，IL-2、IL-12 和 IFN-γ 等细胞因子，可以促进 T 细胞活化、增殖、分化。

3. 免疫应答效应阶段　IFN-γ、IL-2 和 GM-CSF 等细胞因子可有效激活单核巨噬细胞、中性粒细胞和 NK 细胞，产生强大的非特异性免疫作用；TGF-β 对上述免疫细胞则主要表现为抑制作用。

4. 免疫应答过程中，有些细胞因子具有双向调节作用，可决定免疫应答的类型。如 IL-4可诱导 $CD4^+$ 初始 T 细胞分化为 Th2 细胞，介导和增强体液免疫应答能力，同时又可通过对 IFN-γ 的拮抗作用，抑制 Th1 细胞形成，对细胞免疫应答产生下调作用。

（四）刺激造血功能

在机体正常生理代谢及免疫应答和炎症过程中，机体需要不断动员骨髓造血干细胞来补充消耗掉的白细胞、红细胞和血小板。在此过程中，各种集落刺激因子对调控造血细胞的增殖和分化起着关键作用。例如，IL-3 和干细胞因子（SCF）主要作用于多能造血干细胞以及多种定向的祖细胞；GM-CSF、M-CSF、G-CSF 能刺激粒细胞、单核巨噬细胞分化；EPO 可刺激骨髓红细胞前体分化为成熟红细胞；IL-11 和 TPO 可刺激骨髓巨核细胞分化成熟为血小板。

（五）促进创伤的修复

多种细胞因子在组织损伤的修复中扮演重要角色，如转化生长因子 β（TGF-β）可刺激成纤维细胞和成骨细胞的增殖，血管内皮生长因子（VEGF）可促进血管和淋巴管的生成，表皮生长因子（EGF）促进上皮细胞、成纤维细胞和内皮细胞的增殖，促进皮肤溃疡和创口的愈合。

第二节　主要细胞因子及其作用

一、白细胞介素

白细胞介素（interleukin，IL）最初被认为是由白细胞产生，在白细胞间发挥免疫调节功能的细胞因子。后来发现其来源并非局限于白细胞，基质细胞、内皮细胞等也可以产生IL，IL 也可以作用于其他的靶细胞如成纤维细胞和神经细胞等，但这一名称仍被广泛使用至今。目前发现的 IL 已有 30 多种，常见的 IL 种类及其主要功能见表 6-1。

表 6-1　常见的 IL 种类和主要功能

名称	主要生产细胞	主要生物学作用
IL-2	激活的 Th2 细胞、Tc 细胞、NK 细胞	刺激 T、B 细胞增殖；刺激活化 T 细胞分泌 IFN-γ、CSF 等；增强 Tc、NK 细胞和 MΦ 细胞毒活性；诱导 LAK、TIL 的抗瘤活性，促进早期造血祖细胞生长
IL-4	Th2 细胞、肥大细胞	刺激 B 细胞增殖；促 IgE 表达；促肥大细胞增殖；抑制 Th1 细胞功能；增强巨噬细胞功能、Th1 细胞功能
IL-8	巨噬细胞、其他体细胞	中性粒细胞趋化因子；T 细胞趋化因子，调节淋巴细胞再循环
IL-10	巨噬细胞、激活的 Th2 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞	抑制巨噬细胞抗原递呈功能，下调巨噬细胞表面 MHC-Ⅱ类分子表达与细胞因子的产生；抑制 Th1 细胞分泌细胞因子；促 B 细胞增殖和抗体生成；促胸腺和肥大细胞生长增殖
IL-11	基质细胞	刺激骨髓干细胞增殖与分化；协同 IL-3 促进血小板的生成；刺激 B 细胞产生 Ig

二、干扰素

干扰素（interferon，IFN）为最先发现的细胞因子，是由病毒和干扰素诱生剂刺激有核细胞产生的糖蛋白。具有广泛的抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用。根据合成细胞的不同可将干扰素分为 IFN－α、IFN－β、IFN－γ 三种。IFN－α 和 IFN－β 主要由白细胞、巨噬细胞、成纤维细胞产生；IFN－γ 主要由活化 T 细胞和 NK 细胞产生。

根据 IFN 与受体结合的特性，又把 IFN 分为Ⅰ型和Ⅱ型。Ⅰ型干扰素（IFN－α、IFN－β）与Ⅰ型受体结合，Ⅱ型干扰素（IFN－γ）与Ⅱ型受体结合。Ⅰ型和Ⅱ型干扰素对热、酸的稳定性不同，功能也不完全相同。

Ⅰ型干扰素作用：可诱导体内多种细胞产生抗病毒蛋白，干扰病毒复制，控制病毒感染和扩散；可提高靶细胞表面 MHC－Ⅰ类分子表达水平，有助于 CTL 细胞的杀伤；可激活 NK 细胞，增强机体抗病毒、抗肿瘤作用。

Ⅱ型干扰素作用：能激活巨噬细胞和 NK 细胞，增强机体抗感染、抗肿瘤作用；促进 T 细胞向 Th1 细胞分化，增强细胞免疫功能；提高 APC 表面 MHC－Ⅰ/Ⅱ分子表达水平，提高抗原递呈能力；诱导 B 细胞发生类别转换。

三、肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）是 Garwell 等在 1975 年发现的一种能使肿瘤发生出血、坏死的物质。肿瘤坏死因子分为 TNF－α 和 TNF－β 两种，两者均为同源三聚体分子。TNF－α 主要由活化的单核－巨噬细胞产生，TNF－β 主要由活化的 T 细胞产生，又称淋巴毒素。两种 TNF 有相似的生物学活性，其功能主要包括：①通过 TNF 受体介导，直接杀伤某些肿瘤细胞或使之生长受到抑制。②通过抑制病毒复制和刺激肝细胞合成分泌急性期蛋白，增强机体抗感染能力。③提高免疫细胞 MHC 分子的表达水平和功能，参与 T、B 细胞的激活。④通过激活单核巨噬细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞等，导致炎性介质的释放，促进炎症反应的发生。⑤TNF 是一种内源性致热原，可直接刺激下丘脑体温调节中枢引起发热。

四、集落刺激因子

集落刺激因子（colony stimulating factor，CSF）是指能刺激多能造血干细胞定向分化成某一特定谱系细胞的细胞因子。因它们可刺激不同造血细胞系或不同分化阶段的细胞在半固体培养基中形成细胞集落而得名。CSF 主要包括粒细胞集落刺激因子（granulocyte－CSF，G－CSF）、巨噬细胞集落刺激因子（macrophage－CSF，M－CSF）、粒细胞－巨噬细胞集落刺激因子（GM－CSF）、多克隆集落刺激因子（IL－3）、干细胞因子（stem cell factor，SCF）、红细胞生成素（erythropoietin，EPO）、血小板生成素（thrombopoietin，TPO）等（表 6－2）

表6－2 集落刺激因子的功能

名称	主要功能
M－CSF	刺激骨髓单核细胞前体细胞的分化成熟
G－CSF	刺激骨髓粒细胞前体细胞的分化成熟
GM－CSF	诱导骨髓造血干细胞分化成熟为单核和粒细胞
SCF	刺激各类造血干细胞增殖分化
EPO	诱导红细胞前体细胞的增殖与分化
TPO	诱导骨髓巨核细胞的增殖与分化

五、趋化性细胞因子

趋化性细胞因子（chemokine）是一组结构相似、具有趋化功能的细胞因子，其具有招募血液中的单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等进入炎症部位的功能。大部分趋化因子家族成员分子含4个保守的半胱氨酸（cysteine，C），根据其氨基端半胱氨酸的排列方式，可分为四个亚族：①α亚族，其氨基端含C—X—C（X为任一氨基酸）结构，主要对中性粒细胞有趋化作用，代表成员IL－8。②β亚族，其氨基端含C—C结构，以单核细胞趋化蛋白－1（monocyte chemotactic protein－1，MCP－1）为代表，主要对单核细胞有趋化作用。③γ亚族，其氨基端仅含一个C，以淋巴细胞趋化蛋白（lymphotactin，LTN）为代表，对淋巴细胞有趋化作用。④CXXXC亚族，以分形素（fractalkine，FKN）为代表，对T细胞、单核细胞等有趋化作用。

六、转化生长因子－β

转化生长因子－β（transforming growth factor－β，TGF－β）是一类多功能蛋白质，包括三个亚型，TGF－β1，TGF－β2和TGF－β3。TGF－β主要作用如下：抑制T细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、NK细胞的活性；抑制B细胞增殖分化；刺激成纤维细胞、成骨细胞和神经膜细胞生长；促进细胞外基质胶原蛋白和黏连蛋白（又称纤维连接蛋白）生成，有利于胚胎发育和细胞修复。TGF－β与多种人类疾病相关。

第三节　细胞因子与疾病的关系和在疾病防治中的应用

一、细胞因子与疾病的关系

1. 与免疫相关性疾病的发生有关　如体内Th1细胞功能异常增高，产生过量IFN－γ，可诱导自身组织细胞表达MHC－Ⅱ类分子，使相应自身反应性T细胞活化，引发自身免疫性疾病如胰岛素依赖性糖尿病；在类风湿性关节炎、强直性脊柱炎患者体内可检测到过高水平的TNF－α；IL－2和IFN－γ等细胞因子参与急性移植排斥反应等。

2. 与肿瘤的形成有关　如某些肿瘤细胞可分泌大量IL－10和TGF－β，抑制巨噬细胞、NK细胞和CTL细胞的杀瘤活性，从而有助于肿瘤的形成；VEGF在肿瘤血管形成中起着关键作用，促进肿瘤的生长。

二、细胞因子在疾病防治中的应用

近年来，采用现代生物技术研制开发的重组细胞因子、细胞因子抗体和细胞因子受体拮抗剂等在临床一些疾病的防治中已得到广泛的应用（表6-3）。

表6-3　部分用于临床的细胞因子及其所治疾病

细胞因子	可用于治疗的疾病
EPO	恶性肿瘤或化疗导致的贫血、慢性肾衰导致的贫血、失血后贫血
G-CSF、GM-CSF	化疗导致的粒细胞减少症、自身骨髓移植、白血病、再生障碍性贫血
IFN-α	恶性肿瘤、白血病、肝炎、AIDS、卡波西（Kaposi）肉瘤
IFN-β	多发性硬化症
IFN-γ	类风湿性关节炎、感染性疾病、慢性肉芽肿、过敏性皮炎
IL-2	恶性肿瘤、免疫缺陷及用于疫苗佐剂
IL-11	恶性肿瘤、化疗导致的血小板减少症



讨论与思考

1. 细胞因子有哪些共同特性？
2. 常见的细胞因子有哪些？
3. 简述最早发现的细胞因子及其主要生物学功能。

（蒋莉莉）

第七章　免疫器官

【学习要点】 免疫器官的分类、组成、功能。

机体一般都具备较完善的免疫功能，是由免疫系统来实现的。免疫系统包括免疫器官、免疫细胞及由淋巴细胞产生的免疫分子（免疫球蛋白、补体、淋巴因子）等。

免疫器官根据其发生和作用的不同，可分为两类：一类称中枢免疫器官，包括骨髓、胸腺及其同功器官（如鸟类为腔上囊）；一类是外周免疫器官，包括淋巴结、脾脏、扁桃体等黏膜相关淋巴组织。中枢免疫器官发育较早，外周免疫器官发育较迟。

第一节　中枢免疫器官

中枢免疫器官（central immune organ）包括骨髓、胸腺及其同功器官，是免疫细胞发生、增殖、分化、成熟的场所，同时，对外周免疫器官的发育和全身免疫功能起调节作用。

一、骨髓

骨髓（bone marrow）是造血器官，各种血细胞包括免疫细胞都是从骨髓的多能干细胞发育而来。多能干细胞经过增殖和分化，成为髓样干细胞和淋巴干细胞。髓样干细胞进一步分化成熟为红细胞、血小板、粒细胞、单核细胞、树突状细胞等；淋巴干细胞发育为各种淋巴细胞的前体细胞。在人和哺乳类动物，它还是 B 细胞成熟的场所。此外，骨髓是 B 细胞应答，尤其是再次免疫应答的场所。外周免疫器官生发中心的记忆 B 细胞在特异性抗原刺激下被活化，经淋巴和血液进入骨髓，分化成熟为浆细胞，并产生大量抗体（主要是 IgG，其次为 IgA），释放至血液循环。在骨髓中发生的再次应答，可缓慢、持久地产生大量抗体，成为血清抗体的主要来源，表明骨髓是发生再次体液免疫应答的主要部位。

由于骨髓是人体重要的造血器官和免疫器官，骨髓功能缺陷时不仅会严重影响机体的造血功能，而且会导致细胞免疫和体液免疫缺陷。

二、胸腺

胸腺（thymus）是 T 细胞分化、发育成熟的场所。胸腺分左右两叶，其表面有结缔组织形成的包膜，伸入胸腺实质形成无数小梁，将胸腺实质分成若干小叶。胸腺实质的外层为皮质层，深部为髓质层。胸腺的主要成分是胸腺细胞和胸腺基质细胞。胸腺细胞绝大多数为处在不同发育阶段的未成熟 T 细胞，成熟的 T 细胞仅占胸腺细胞的 10% ~15%。胸腺的基质细胞包括上皮细胞、巨噬细胞、胸腺树突状细胞和成纤维细胞。胸腺的基质细胞及其分泌的

胸腺激素和细胞因子等共同构成胸腺细胞分化的微环境。胸腺上皮细胞能产生多种细胞因子和胸腺素等，以及通过细胞和细胞间的接触，可以提供T细胞分化成熟的微环境。在胸腺微环境作用下，来自骨髓的T前体细胞经过分化发育，最终成为成熟T细胞。新生动物切除胸腺或先天性胸腺发育不全，细胞免疫反应不能建立，同时也影响到某些体液免疫功能；成年期可通过分泌胸腺激素对免疫起调节作用。

三、腔上囊

腔上囊（又称法氏囊）是鸟类特有的结构，位于泄殖腔后上方，是囊依赖性淋巴细胞分化、成熟的场所。从骨髓来的淋巴干细胞受囊激素和微环境的影响，成熟分化成为具有体液免疫功能的囊依赖性淋巴细胞，简称B细胞，然后经血流分布到周围免疫器官的特定区。人和哺乳动物无腔上囊，其类囊器官可能是骨髓，胚胎期摘除动物腔上囊，则导致体液免疫功能受损。

第二节　外周免疫器官

外周免疫器官包括淋巴结、脾脏和黏膜相关淋巴组织等，是免疫细胞定居增殖和免疫应答发生的场所。

一、淋巴结

人体有500～600个淋巴结，广泛分布于全身非黏膜部位的淋巴通道上，常成群地分布于肺门、腹股沟及腋下。淋巴结主要含T细胞、B细胞、巨噬细胞和树突状细胞。

淋巴结由皮质区、副皮质区和髓质组成。浅皮质区是B细胞的居住场所，称为非胸腺依赖区，该区内有淋巴滤泡，或称淋巴小结。未受抗原刺激的淋巴小结无生发中心，称为初级滤泡，主要含静止的成熟B细胞，受抗原刺激后，小结内出现生发中心，称为次级滤泡，内含大量B淋巴母细胞，可向内转移至淋巴结中心部髓质的髓索，分化为浆细胞并产生抗体。副皮质区为T细胞定居的场所，称为胸腺依赖区。副皮质区有许多由内皮细胞组成的毛细血管后微静脉，也称内皮细胞小静脉。

髓质由髓索和髓窦组成。髓索内含有B细胞及部分T细胞、浆细胞、肥大细胞及MΦ。髓窦内MΦ较多，有较强的滤过作用。淋巴结中的T细胞占65%～85%，B细胞占15%～35%。

1. 细胞定居和免疫应答发生的场所　淋巴结既是免疫细胞定居的场所，也是免疫应答发生的场所。巨噬细胞和树突状细胞能摄取和处理外来的异物性抗原，并将抗原递呈给T细胞，使其活化、增殖，分化成致敏T细胞。B细胞可识别天然的抗原，与T细胞相互作用后活化增殖，分化为浆细胞，使生发中心增大。因此，细菌等异物侵入机体后，局部引流区的淋巴结可肿大，这与淋巴细胞受抗原刺激后大量增殖有关。

2. 过滤作用　侵入机体的病原菌、毒素等有害异物，通常随组织淋巴液进入局部引流的淋巴结内，淋巴窦中的巨噬细胞能有效地吞噬和清除细菌等异物。

3. 参与淋巴细胞再循环　淋巴细胞再循环是指外周淋巴器官或淋巴组织中的淋巴细胞经淋巴管进入血液循环后，又经过外周淋巴器官或组织中的毛细血管内皮小静脉返回到外周淋巴器官或组织中的循环过程。淋巴细胞再循环对免疫应答具有一定意义，带有各种特异性

抗原受体的T细胞和B细胞，包括记忆细胞，不断在体内各处巡游，增加了与抗原和抗原递呈细胞接触的机会。这些细胞一旦接触相应的抗原，可立即进入淋巴组织发生增殖反应，产生初次免疫应答和再次免疫应答。淋巴结、脾脏及其他淋巴组织等均参与淋巴细胞再循环。

二、脾脏

脾脏（spleen）在胚胎期是重要的造血器官。自骨髓开始造血后，脾脏演变成人体最大的淋巴器官，具有贮存血液、过滤血液及清除抗原性异物的作用，也是T细胞、B细胞定居和发生免疫应答的场所。

脾脏的结构类似淋巴结，表面有结缔组织被膜。实质分为白髓和红髓。白髓是淋巴细胞聚集之处，沿中央小动脉呈鞘状分布，富含T细胞。白髓中还有淋巴小结，是B细胞居留之处，受抗原刺激后可出现生发中心。脾脏中B细胞约占60%，T细胞约占40%。脾脏内有血液循环，但无淋巴循环。血液中的病原体及异物经血液循环至脾脏，被巨噬细胞等吞噬清除，发挥过滤作用；或降解为小分子抗原肽后，活化T、B细胞，进行特异性免疫应答。

三、皮肤黏膜相关淋巴组织

在各种腔道黏膜下有大量淋巴组织聚集，称为黏膜相关淋巴组织（mucosal－associated-lymphoid tissue，MALT）。其中最重要的是胃肠道、呼吸道、泌尿生殖道黏膜固有层和上皮细胞下弥散的无被膜淋巴组织，以及一些器官化的淋巴组织，如扁桃体、阑尾、肠集合淋巴结等。除了消化道和呼吸道、泌尿生殖道外，乳腺、泪腺、唾液腺等黏膜也存在MALT。人体黏膜是病原微生物等抗原性异物入侵的主要部位，故MALT在消化道、呼吸道和泌尿生殖道抵御屏障的构成中起重要作用，也是进行局部免疫应答的场所。



讨论与思考

中枢和外周免疫器官的组成和功能各是什么？

（杨荣跃）

第八章　免疫细胞

【学习要点】 免疫活性细胞的种类；T细胞和B细胞的发育成熟过程、亚群、功能；抗原递呈细胞的种类、作用；其他免疫细胞的种类、作用。

免疫细胞是指参与所有免疫应答或与免疫应答有关的细胞，主要包括造血干细胞、淋巴细胞、单核-吞噬细胞、抗原递呈细胞、粒细胞、肥大细胞和红细胞等。免疫细胞在免疫应答过程中相互协作、相互制约，共同完成对抗原物质的识别、应答和清除，从而维持机体内环境的稳定。

第一节　淋巴细胞

淋巴细胞（lymphocyte）是构成免疫系统的主要细胞类别，占外周血白细胞总数的20%～45%。淋巴细胞可分为许多表型与功能不同的群体，如T细胞、B细胞、NK细胞等，T细胞和B细胞还可进一步分为若干亚群。

一、T淋巴细胞

T细胞是胸腺依赖性淋巴细胞（Thymus dependent lymphocyte）的简称。淋巴细胞的前体细胞进入胸腺，经一系列分化过程，发育为成熟T细胞，定居于外周免疫器官并参与淋巴细胞再循环。T细胞在外周血中占淋巴细胞总数的65%～80%，T细胞在完成免疫应答的同时也参与免疫调节。

1. T细胞亚群及功能　T细胞分类有多种方法，根据所处的活化阶段，可将T细胞分为初始T细胞、效应T细胞、记忆T细胞；根据表达T细胞抗原识别受体（TCR）的类型，可将T细胞分为TCR$\alpha\beta^+$T细胞和TCR$\gamma\delta^+$T细胞，分别简称$\alpha\beta$T细胞和$\gamma\delta$T细胞；根据其免疫效应功能，可将T细胞分为辅助性T细胞（helper T cell，Th）、细胞毒T细胞（cytotoxicT lymphocytes，CTL或Tc）、调节性T细胞；根据是否表达CD4或CD8分子，T细胞可分为CD4$^+$T细胞和CD8$^+$T细胞。CD4$^+$T细胞主要有Th，CD8$^+$T细胞主要有CTL。

（1）Th细胞亚群及功能：初始CD4$^+$T细胞受抗原刺激后首先分化为Th0细胞。Th0细胞继续分化为3种Th细胞亚群，即Th1细胞、Th2细胞、Th3细胞。Th1细胞主要效应功能是增强吞噬细胞介导的抗感染机制，特别是抗细胞内寄生菌的感染，主要与其分泌的细胞因子有关。另外，Th1细胞也是迟发型超敏反应的效应细胞，亦称为迟发型超敏反应性T细胞（delayed-type hypersensitivity T cell，TDTh），主要介导细胞免疫应答；Th2细胞分泌的细胞因子可促进B细胞的增殖分化和抗体产生，即辅助B细胞介导的体液免疫应答；Th3细胞分

泌的转化生长因子－β（TGF－β）可抑制 Th1 细胞介导的免疫应答和炎症反应。部分活化的 T 细胞可分化为长寿的记忆性 T 细胞，参与再次免疫应答。

（2）CTL 的功能：可特异性直接杀伤靶细胞，主要通过两种机制发挥细胞毒作用：一是分泌穿孔素、颗粒酶、颗粒溶解酶、淋巴毒素等物质直接杀伤靶细胞；二是通过 Fas/FasL 途径诱导靶细胞凋亡。CTL 在杀伤靶细胞的过程中自身不受伤害，可连续杀伤多个靶细胞。

2. T 细胞表面分子 T 细胞发育的不同阶段，细胞表面所表达的不同糖蛋白分子，与 T 细胞功能有关，也可作为鉴别 T 细胞及其活性状态的表面标志。

（1）T 细胞抗原受体（T cell antigen receptor，TCR）：为 T 细胞特异性识别抗原的受体，也是所有 T 细胞的特征性表面标志。TCR 分子是由两条糖蛋白链（αβ 或 γδ）以二硫键连接组成的，TCR 与 CD3 分子构成复合体。CD3 分子表达于所有成熟 T 细胞表面，是由 γ、δ、ε、ζ、η 五种肽链以非共价键相连组成的复合体。该复合体中，TCR 可特异性识别抗原递呈细胞或靶细胞表面的 MHC－抗原肽复合物，CD3 则可将 TCR 双识别的第一信号传递至 T 细胞内，引起细胞活化、增殖。TCR 识别 MHC－抗原肽复合物时具有双重特异性，既识别抗原肽的表位，也识别自身 MHC 分子的多肽部位，也是 T 细胞识别抗原受 MHC 限制的原因。

（2）CD4 和 CD8 分子：成熟的 T 细胞只能表达 CD4 或 CD8 分子，即 $CD4^+$ T 细胞或 $CD8^+$ T 细胞。CD4 和 CD8 分子的主要功能是辅助 TCR 识别抗原和参与 T 细胞活化信号的转导。CD4 分子与 MHC－Ⅱ类分子结合，CD8 分子与 MHC－Ⅰ类分子结合，可增强 T 细胞与抗原递呈细胞或靶细胞之间的相互作用并辅助 TCR 识别抗原，所以 CD4 和 CD8 分子又称 T 细胞辅助受体。同时使 T 细胞识别抗原分别具有自身 MHC－Ⅱ类和 MHC－Ⅰ类限制性。

CD4 分子也是 HIV 壳膜蛋白 gp120 受体，与 CD4 分子结合是 HIV 侵入并感染 $CD4^+$ T 细胞的机制之一，可导致获得性免疫缺陷综合征（AIDS）。

（3）协同刺激分子：是提供 T 细胞活化第二信号的辅助分子，主要包括 CD28 和 CD40 配体。CD28 是协同刺激分子 B7 的受体。CD28 与 B7 结合产生协同刺激信号在 T 细胞活化中发挥重要作用。B7 分子包括 B7.1（CD80）和 B7.2（CD86），表达于专职 APC 上。CTLA－4（CD152）也为 B7 的配体，但与 CD28 相反，与 B7 结合产生抑制性信号，终止 T 细胞活化。CD40 配体（CD40L、CD154）表达在活化的 $CD4^+$ T 细胞表面，能与 B 细胞表面的 CD40 结合，传递细胞活化的第二信号，促进 T、B 细胞的活化，并诱导记忆性 B 细胞分化。

（4）CD2 分子（LFA－2）：又称绵羊红细胞（sheep red blood cell，SRBC）受体，其配体主要是 CD58。在体外若将 SRBC 与 T 细胞混合，SRBC 将围绕于 T 细胞周围呈花环状，称为 E 花环试验（图 8－1）。临床上常用此试验检测患者外周血中的 T 细胞数．以判断机体的细胞免疫功能。

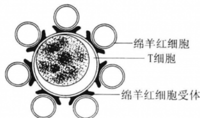


图 8－1 E 玫瑰花环

（5）细胞因子受体（cytokine receptor，CKR）：静止和不同分化阶段的 T 细胞可表达多种细胞因子的受体，如 IL－1R、IL－2R、IL－4R、IL－6R 及 IL－12R 等。相应细胞因子与上述细胞因子受体结合后，可诱导或促进 T 细胞活化、增殖和分化。

（6）丝裂原受体（mitogen receptor，MR）：丝裂原种类很多，常见的有植物血凝素（PHA）及刀豆蛋白 A（ConA）等。T 细胞接受相应丝裂原刺激后，T 细胞可发生有丝分裂，

转化为淋巴母细胞。临床上可以利用PHA或ConA刺激外周血淋巴细胞，观察T细胞增殖的程度，称为淋巴细胞转化试验，是一种细胞免疫功能的体外检测方法。

二、B淋巴细胞

人类B细胞的全称是骨髓依赖性淋巴细胞，因在骨髓中分化成熟，故用骨髓（bone marrow）的英文第一个字母B命名。B细胞定居于外周免疫器官并参与淋巴细胞再循环，在外周血中约占淋巴细胞总数的8%～15%，其主要功能是在抗原刺激后分化为浆细胞产生抗体，此外B细胞还具有产生多种细胞因子、递呈抗原和免疫调节等功能。

1. B细胞亚群及功能　根据B细胞表面CD5表达与否，可将B细胞分为B1和B2细胞。在个体发育中表达CD5的B1细胞出现较早，参与非特异性免疫；B2细胞CD5阴性，为成熟的B细胞，即通常所指的B细胞，在体内出现较晚，参与特异性免疫。

2. B细胞表面分子

（1）B细胞抗原受体（B cell antigen receptor，BCR）：是镶嵌于B细胞膜类脂质中的能识别和结合抗原的膜免疫球蛋白（mIg），BCR通常和2个传递抗原刺激信号的Igα（CD79a）/Igβ（CD79b）异源二聚体组成一个BCR复合物（图8－2）。mIg肽链结构与Ig相同，但为单体mIgM和mIgD。mIg是B细胞的特征性表面标志。仅表达mIgM者为未成熟B细胞；同时表达mIgM和mIgD者为成熟B细胞。mIg的功能是作为B细胞表面的抗原受体，可与相应抗原特异性结合。多价抗原与mIg结合后，mIg借抗原交联，是活化B细胞的条件之一。

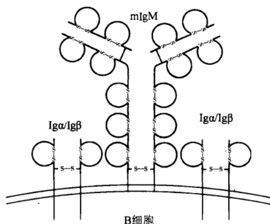


图8－2　BCR－Igα/Igβ复合物示意

（2）协同刺激分子：是提供B细胞活化第二信号的辅助分子，主要包括CD40。CD40表达于成熟B细胞。CD40配体（CD40L、CD154）表达于活化的$CD4^+$T细胞表面。抗原与B细胞的BCR结合传递第一信号至B细胞内，CD40与CD40L结合，传递细胞活化的第二信号，促进B细胞的应答，并诱导记忆性B细胞分化。B细胞受抗原刺激后表达CD27，与T细胞表面CD70相互作用，促进B细胞分化为浆细胞。

（3）IgGFc受体（FcγR）：多数B细胞表面均表达FcγR，可以与IgG的Fc段结合。若血流中Ag－IgG复合物与B细胞FcγR结合，则抑制了mIg的交联，使B细胞不能被激活。因而FcγR的存在，对B细胞起到抑制作用。抗体的反馈调节机制也主要通过FcγR来实现。

（4）补体受体（CR）：CR表达于成熟B细胞表面，CR1可与C3b和C4b结合，促进B细胞的活化。另外CR2即CD21是B细胞的EB病毒受体，与EB病毒选择性感染B细胞有关。

（5）丝裂原受体（MR）：B细胞的丝裂原主要是脂多糖（LPS），B细胞受丝裂原刺激后活化、增殖、分化。

（6）细胞因子受体（CKR）：B细胞表面有多种细胞因子（如IL－1、IL－2、IL－4和IFN－γ等）受体，与不同细胞因子结合可以产生相应的生物学活性。

第二节 抗原递呈细胞

抗原递呈细胞（antigen presenting cell，APC）是指能摄取、加工、处理抗原，并将抗原信息递呈给抗原特异性淋巴细胞的一类免疫细胞。APC能辅助和调节T、B细胞识别抗原并对抗原产生应答，在免疫应答中发挥十分重要的作用。通常所说的APC主要指单核－巨噬细胞、树突状细胞和B细胞，这些细胞能表达MHC－Ⅱ类分子，即所谓的“专职”抗原递呈细胞。某些细胞通常不表达MHC－Ⅱ类分子，无抗原递呈能力，当受到某种因素刺激才可表达MHC－Ⅱ类分子，并能递呈抗原。在某种因素刺激下可表达MHC－Ⅱ类分子，被称为“非专职”抗原递呈细胞，如内皮细胞、上皮细胞、激活的T细胞等。病毒感染的细胞、肿瘤细胞也有抗原递呈作用。

在免疫应答过程中，T淋巴细胞只能特异性识别抗原递呈细胞或靶细胞表面的MHC－抗原肽复合物，不能识别游离的蛋白质抗原。APC与淋巴细胞之间膜蛋白的结合是淋巴细胞活化、增殖、发挥效应的始动因素。

一、吞噬细胞

吞噬细胞（mononuclear phagocytesystem，MPS）主要是指血液中的单核细胞（monoeyte，MC）及组织中的巨噬细胞（macrophage，MΦ）。

1. 单核－吞噬细胞的产生

骨髓中的髓样干细胞受骨髓微环境的作用发育成前单核细胞。前单核细胞在单核细胞诱生因子刺激下，发育成单核细胞，并不断进入血液。单核细胞在血液中仅存留数小时至数日，即移行到全身各组织器官内，发育为MΦ。定居在组织中的MΦ一般不再返回血流，它们可在组织间隙中自由移动成为流动的MΦ，或在组织中成为固定的MΦ。不同器官组织的MΦ其名称各异，如库普弗细胞，亦称枯否细胞（肝脏组织）、小胶质细胞（脑）、肺泡巨噬细胞、破骨细胞（骨组织）等。MΦ的寿命长达数月以上，其形态较大，表面皱褶多，内含溶酶体，具有黏附能力及强大的吞噬能力。

（1）单核吞噬细胞的表面标志　单核吞噬细胞从血管内移出并分布到全身各组织中，发育成熟为巨噬细胞。巨噬细胞在不同器官组织中有不同的名称，如在淋巴结、脾脏、胸腔、腹腔的称巨噬细胞，结缔组织中的称组织细胞，肺组织中的称尘细胞，肝脏组织中的称枯否细胞，脑组织中的称小胶质细胞，骨组织中的称破骨细胞。

巨噬细胞可表达MHC－Ⅰ类分子和MHC－Ⅱ类分子及多种受体，如细胞因子受体、IgGFc受体、补体受体、白细胞介素受体等，但无特异性抗原识别受体。这些受体与巨噬细胞吞噬、识别抗原、ADCC等多种功能有关。

（2）酶和分泌产物：单核吞噬细胞能产生多种酶类分布在胞内外，如各种溶体酶、溶菌酶、髓过氧化物酶等。巨噬细胞还产生和分泌多种生物活性物质，如各种单核因子、激素样物质、凝血因子等。此外，巨噬细胞还分泌某些非肽类的小分子活性因子，如氧化亚氮（NO）等。这些酶类和分泌产物与MΦ多种生物功能有关，诸如MΦ杀灭吞噬的病原体、参与免疫应答及免疫调节作用等。

2. 单核 - 吞噬细胞的功能

（1）吞噬杀伤作用：能吞噬及杀灭血流及组织中的病原微生物及衰老、损伤、癌变的细胞，是非特异性免疫防御的重要免疫细胞。吞噬作用可以通过 IgG 或补体的调理作用而增强，也可通过 ADCC 方式杀伤细胞内寄生的微生物及肿瘤细胞。

（2）递呈抗原作用：抗原被 MΦ 吞噬后，在胞内酶的作用下消化降解为小分子肽与胞内 MHC - Ⅱ类抗原结合，形成 MHC - 抗原肽复合物并表达于 MΦ 膜上，进而与 T 细胞表面 TCR 结合激活 T 细胞，启动特异性免疫应答（图 8 - 3）。

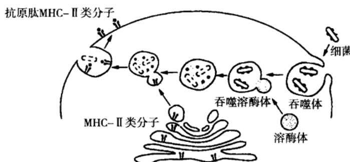


图 8 - 3　抗原递呈细胞递呈抗原过程

（3）调节免疫作用：MΦ 能产生多种免疫分子，如白细胞介素（IL - 1、IL - 2、IL - 8、IL - 10、IL - 12 等），α、β 干扰素，溶菌酶和胶原酶等一些胞内酶类，参与免疫调节。

二、树突状细胞

树突状细胞（dendritic cell，DC）是一类形态不规则的非单核吞噬细胞系统细胞，因其成熟时伸出许多树突样或伪足样突起而得名。DC 广泛分布于脑以外的全身各脏器，仅占人外周血单个核细胞的 1% 以下。根据 DC 的来源，可将 DC 分为髓系来源的 DC 及淋巴系来源的 DC 两大类，这两大类 DC 均起源于体内的多能造血干细胞，前者与单核、粒细胞有共同的祖细胞；而后者与 T 细胞、NK 细胞有共同的前体细胞。大多数 DC 来源于骨髓，由骨髓进入外周血，再分布到全身各组织。根据 CD 分布部位不同或分化程度不同而有不同的名称：位于表皮和胃肠上皮组织中的 DC 称为朗格罕斯细胞；心、肺、肝、肾等器官结缔组织中的 DC 称为间质树突状细胞；外周免疫器官胸腺依赖区和胸腺髓质区的 DC 称为并指树突状细胞；外周免疫器官淋巴滤泡区的 DC 称为滤泡树突状细胞；淋巴液中的 DC 称为隐蔽细胞。

DC 是体内功能最强的抗原递呈细胞，与巨噬细胞和 B 细胞的抗原递呈比较，DC 最大的特点是能够显著刺激初始 T 细胞增殖，而巨噬细胞和 B 细胞仅能刺激已活化的或记忆性 T 细胞，因此是 T 细胞免疫应答的启动者，在诱导免疫应答中地位独特。DC 还能诱导免疫耐受、调节机体的免疫应答，对研究肿瘤、移植排斥、感染、自身免疫性疾病发生机制和防治均有重要的意义。

第三节 其他免疫细胞

机体内各种参与免疫反应的细胞，均属于此类。

一、自然杀伤细胞

自然杀伤细胞（natural killer cells，NK）主要分布于外周血和脾脏，在淋巴结和其他组织中也有少量存在。其主要功能是杀伤肿瘤细胞和病毒感染细胞。与 CTL 不同，这种杀伤不需要识别靶细胞上的抗原，也不需要识别靶细胞上的 MHC 分子，所以称为自然杀伤细胞。因此可以在靶细胞暴露的早期即行使杀伤功能。

NK 细胞表面有 IgG 的 Fc 受体，在肿瘤细胞或病毒与特异性 IgG 结合的条件下，也可通过表面受体 Fc 与 IgG 的 Fc 段结合，这种以 IgG 作为“桥梁”活化 NK 细胞，介导 NK 细胞对靶细胞的杀伤的作用称为抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用（antibody dependent cell mediatedcytotoxicity，ADCC）。此外，NK 细胞活化后，还可分泌 IFN－γ、IL－2 和 TNF 等细胞因子发挥免疫调节作用。

二、LAK 细胞

LAK 细胞是指在 IL－2 的诱导作用下，才能发挥杀伤作用的淋巴细胞，又称淋巴因子激活的杀伤细胞（lymphokine activated killer，LAK），简称 LAK 细胞。这种细胞具有广谱抗肿瘤作用，包括某些对 Tc 细胞和 NK 细胞不敏感的肿瘤细胞。

三、中性粒细胞

中性粒细胞是体内重要的小吞噬细胞，其表面具有 IgG 的 Fc 受体、补体 C3b 和 C5a 受体，易于捕获和吞噬与抗体和补体结合的细菌等微生物。中性粒细胞主要吞噬小颗粒和小分子物质，如球菌、细菌的代谢产物，以及免疫复合物和坏死组织等。因此，也可通过其表面的 IgG Fc 受体发挥 ADCC 作用，杀伤较大的靶细胞。中性粒细胞还可释放干扰素样物质，抑制病毒复制。

四、嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞表面表达补体 C3a、C5a、C567 受体及嗜酸性粒细胞趋化因子受体。嗜酸性粒细胞与中性粒细胞的运动速度相似，且具有吞噬能力，但吞噬缓慢，主要是选择性地吞噬抗原抗体复合物。嗜酸性粒细胞对寄生虫具有杀伤作用，在 IgG 和 C3b 的作用下，嗜酸性粒细胞能黏附于虫体上，释放碱性蛋白、嗜酸性阳离子蛋白、过氧化物酶、氧自由基等，杀伤血吸虫的幼虫、旋毛虫和蛔虫的幼虫。此外，嗜酸性粒细胞能释放某些炎症介质（如白三烯等），引起毛细血管通透性增加、支气管平滑肌痉挛；释放蛋白酶，能分解结缔组织的组织蛋白；释放胶原酶，能分解结缔组织和肺组织的Ⅰ型、Ⅱ型胶原；释放碱性蛋白和嗜酸阳离子蛋白，能诱发支气管痉挛。

五、嗜碱性粒细胞

嗜碱性粒细胞胞浆内含有许多嗜碱性颗粒，在Ⅰ型超敏反应时还可释放嗜酸性粒细胞趋

化因子。人嗜碱性粒细胞胞膜上表达 LgE 的 Fc 段受体，在 I 型超敏反应中起重要作用。嗜碱性粒细胞也参与机体抗肿瘤免疫应答。

六、肥大细胞

肥大细胞分布在皮肤组织、呼吸道和消化道等黏膜组织，以及各器官结缔组织中的小血管周围。胞浆内有大量嗜碱性颗粒，内含肝素和组胺等。细胞表面也有大量高亲和力的 IgE 的 Fc 受体，可以结合游离的 IgE，当相应抗原与肥大细胞表面的 IgE 结合时，也发生脱颗粒和释放活性介质，引起 I 型超敏反应。

七、红细胞

红细胞表面有 C3b 受体，抗原抗体复合物与补体 C3b 结合后黏附到未致敏红细胞表面。通过这种免疫黏附可增加吞噬细胞对病毒、细菌等微生物的吞噬作用。由于血液中红细胞数量较多，故在清除循环免疫复合物方面起重要作用。



讨论与思考

1. 免疫活性细胞表面有哪些主要标志？
2. 吞噬细胞的分布、名称及特点如何？
3. NK 细胞、LAK 细胞有什么作用？

（杨荣跃）

第九章　免疫应答

【学习要点】 *免疫应答的基本过程；初次应答和再次应答的特点；体液免疫和细胞免疫的形成过程及主要生物学作用；免疫耐受形成的因素及意义。*

学习链接：抗原性异物进入机体后，机体的免疫系统启动免疫应答，这个过程很多细胞参与，其中T细胞和B细胞扮演着重要角色。T细胞受抗原刺激后可转化为效应T细胞，发挥细胞免疫作用。B细胞受抗原刺激后可转化为浆细胞并分泌抗体，发挥体液免疫作用。

第一节　概　述

免疫应答是指机体受抗原刺激后，免疫活性细胞识别抗原，自身发生活化、增殖、分化，从而表现出一定生物学效应的过程。免疫效应可清除体内抗原性异物，维持机体生理平衡，在某些情况下也可造成机体相关免疫疾病。

一、免疫应答的类型

体内存在两种类型的免疫应答，一种是机体受抗原刺激后，首先并迅速启动防御作用的天然免疫应答，亦称为非特异性免疫应答，是生物体在长期种系发育和进化过程中逐渐形成的一系列防御功能。参与非特异性免疫的细胞主要包括皮肤黏膜上皮细胞、吞噬细胞、NK细胞等。另一种是受抗原刺激后产生的特异性免疫应答，是在非特异性免疫应答的基础上建立的，又称获得性免疫应答。参与特异性免疫应答的细胞主要包括T细胞、B细胞和抗原递呈细胞。

机体免疫应答的类型取决于抗原的质和量，以及机体免疫功能状态和反应性。正常情况下，机体对“非己”抗原产生正应答，以免遭受外源性抗原侵害；机体对自身抗原则产生负应答（免疫耐受），以保护组织器官不受自身免疫系统攻击而发生损伤。上述两种情况均属于生理性免疫应答（免疫保护）。某些情况下，机体免疫应答发生异常；若对“非己”抗原应答过强，可导致超敏反应；应答过弱，或产生负应答，则导致免疫功能低下或缺失，易发生严重微生物感染或肿瘤；若对自身抗原产生正应答，则导致自身免疫性疾病。此均为病理性免疫应答（免疫损伤）。

根据免疫细胞的类型及效应机制，免疫应答可分为B细胞介导的体液免疫应答和T细胞介导的细胞免疫应答。

二、免疫应答的基本过程

免疫应答的发生过程可分为感应阶段、免疫细胞活化增殖与分化及免疫效应三个阶段

(图9－1)。

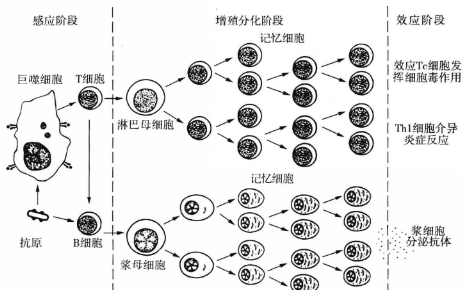


图9－1　免疫应答基本过程

1. 感应阶段　是指抗原递呈细胞（APC）摄取、加工处理和递呈抗原，以及T、B细胞的抗原受体特异性识别抗原的过程，此阶段又称抗原识别阶段。

2. 活化、增殖、分化阶段　是指T、B细胞识别抗原后，B细胞活化、增殖、分化为浆细胞，T细胞活化、增殖、分化为效应性T细胞的过程，又称反应阶段。此阶段有部分淋巴细胞中途终止分化，转化为长寿记忆细胞。记忆细胞再次接触同一抗原后，可迅速增殖分化为效应T细胞和浆细胞，产生免疫效应。

3. 效应阶段　是T、B细胞发挥免疫效应的阶段。由浆细胞分泌的抗体发挥特异性体液免疫效应；而效应T细胞通过释放淋巴因子或杀伤靶细胞发挥特异性细胞免疫效应。其结果是清除抗原物质或产生免疫耐受，从而维持机体正常生理状态。

三、免疫应答的特点

免疫应答具有特异性、记忆性、放大性、MHC限制性等特点。

1. 特异性　即免疫应答的针对性，表现为免疫系统只针对刺激机体的某种特异性抗原产生免疫效应。

2. 记忆性　指免疫系统对抗原的初次刺激具有记忆性，当同一抗原再次刺激机体时，可发生比初次应答更迅速、强烈、持久的免疫效应。

3. 放大性　指在一定条件下，少量抗原的刺激即可引起全身性的免疫应答。

4. MHC限制性　免疫应答过程中，免疫细胞只有在双方MHC分子相同时才能相互作用，这一现象称为MHC限制性。

第二节 B细胞介导的体液免疫应答

B细胞受抗原刺激后转化为浆细胞分泌抗体，因抗体存在于血清等各种体液中，故由抗体发挥的特异性免疫效应称为体液免疫应答。TD－Ag和TI－Ag均能诱导机体发生体液免疫应答，但两类抗原诱导免疫应答的机制不同。

一、TD抗原诱导的体液免疫应答

TD抗原刺激B细胞需要Th细胞的辅助。抗原经APC加工、处理后，形成抗原肽－MHC－Ⅱ/Ⅰ类分子复合物表达于APC表面，Th细胞的TCR识别复合物中的抗原肽后开始活化、增殖、分化并产生细胞因子，进而辅助B细胞活化、增殖、分化为浆细胞产生抗体发挥免疫效应。

（一）抗原递呈与识别阶段

APC对外源性抗原的递呈是通过吞噬、吞饮将抗原摄入胞浆内形成吞噬体。吞噬体与溶酶体融合形成吞噬溶酶体，然后将抗原降解成抗原肽，抗原肽再与内质网中合成的MHC－Ⅱ类分子结合形成抗原肽－MHC－Ⅱ类分子复合物，表达于APC表面供$CD4^+$T细胞识别。

APC对内源性抗原的递呈是通过其胞浆内的蛋白酶将抗原降解成抗原肽，抗原肽转运至内质网经加工后，与MHC－Ⅰ类分子结合成抗原肽－MHC－Ⅰ类分子复合物，表达于APC表面供$CD8^+$T细胞识别。

一般认为，再次应答或可溶性抗原刺激时，B细胞可通过BCR特异性地识别抗原，以抗原肽－MHC－Ⅱ类分子复合物的形式表达于B细胞表面，递呈给Th细胞。而初次应答及颗粒性抗原主要靠MΦ和DC非特异性地完成抗原递呈。

（二）活化、增殖、分化阶段

此阶段是指Th细胞和B细胞识别抗原后，自身活化、增殖、分化成为效应性细胞的过程。

1. Th细胞活化、增殖与分化 Th细胞必须活化后才具有辅助B细胞产生抗体的作用。Th细胞的完全活化需要双信号和细胞因子的作用。

（1）Th细胞第一活化信号：即抗原识别信号。Th细胞需经双识别才能产生抗原识别信号。Th细胞的双识别：①Th细胞通过其细胞表面的TCR识别APC细胞表面的抗原肽－MHC－Ⅱ类分子复合物的抗原肽。②Th细胞表面的CD4分子识别APC细胞表面递呈抗原肽的MHC－Ⅱ类分子。Th细胞经过双识别获得第一活化信号，并由TCR临近的CD3分子向Th细胞内传递。

（2）Th细胞第二活化信号：即协同刺激信号。由B细胞与Th细胞间协同刺激分子相互配对结合产生。APC细胞与Th细胞之间有多对黏附分子，其中最重要的一对是APC细胞表面的B7（CD80）分子与Th细胞表面的CD28分子，B7与CD28相互结合向Th细胞提供协同刺激信号，促进Th细胞活化。只有抗原识别信号，而缺乏协同刺激信号的Th细胞不能活化，进入特异性免疫无应答状态，即免疫耐受状态。

（3）细胞因子的促进作用：除双信号外，细胞因子对Th细胞的活化也起着重要作用。活化的APC和T细胞分泌的IL－1、IL－2、IL－6、IL－12等细胞因子作用于Th细胞，促

进 Th 细胞充分活化。

2. B 细胞活化、增殖与分化　B 细胞需在活化 Th 细胞辅助下，才能完成活化、增殖、分化。B 细胞的完全活化也需要双信号和细胞因子的作用。

（1）B 细胞第一活化信号：即抗原识别信号。B 细胞通过 BCR 直接识别天然抗原表位，即可产生第一活化信号传入细胞内。

（2）B 细胞第二活化信号：即协同刺激信号。由 Th 细胞与 B 细胞间协同刺激分子相互配对结合产生。活化的 Th 细胞表达 CD40L。与 B 细胞表面的 CD40 相互结合向 B 细胞提供协同刺激信号，促进 B 细胞活化。

（3）细胞因子的促进作用：除双信号外，细胞因子对 B 细胞的活化也起着重要作用。活化 Th 细胞分泌 IL－4 等细胞因子，促进 B 细胞充分活化并表达多种细胞因子受体，在 Th 细胞所分泌的多种细胞因子（IL－2、IL－4、IL －5、IL－6 等）作用下，增殖、分化为浆细胞。部分 B 细胞分化为长寿的记忆性 B 细胞。

3. Th 细胞与 B 细胞间相互作用　在活化、增殖和分化阶段，B 细胞和 Th 细胞通过细胞间膜分子的接触及分泌的细胞因子相互作用（图 9－2）。

（1）B 细胞对 Th 细胞的作用：B 细胞向 Th 细胞递呈抗原，Th 细胞通过双识别后产生抗原识别信号（第一活化信号）；B 细胞表面的 B7 分子与 Th 细胞表面的 CD28 分子相互结合，为 Th 细胞提供协同刺激信号（第二活化信号）。

（2）Th 细胞对 B 细胞的作用：活化的 Th 细胞表面表达 CD40L 等分子，CD40L 分子与 B 细胞表面 CD40 分子配对结合，向 B 细胞提供协同刺激信号（第二活化信号）；活化的 Th 细胞分泌细胞因子，如 IL－4、IL－5 及 IL－6 等作用于 B 细胞，促进 B 细胞活化、增殖、分化。在 TD－Ag 诱导的体液免疫应答中，Th 细胞对 B 细胞的活化、增殖、分化，起着重要的辅助作用。

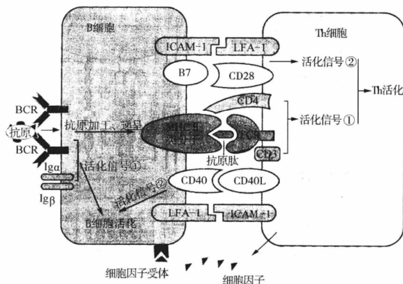


图 9－2　B 细胞与 Th 细胞相互作用

B 细胞的 BCR 直接识别天然抗原表位，产生 B 细胞活化第一信号，此信号由 BCR 临近的 Igα 和 Igβ 链向 B 细胞内传递；B 细胞摄取特异性抗原进行加工处理，将大分子抗原降解为小分子抗原肽，并与自身 MHC－Ⅱ类分子结合，以抗原肽－MHC－Ⅱ类分子复合物形式表达在 B 细胞表面，递呈给 Th 细胞。Th 细胞的 TCR 识别 B 细胞表面抗原肽－MHC－Ⅱ类分子复合物，CD4 分子识别 B 细胞递呈抗原肽的 MHC－Ⅱ类分子。经过双识别 Th 细胞获得第一活化信号，并由 TCR 临近的 CD3 分子向 Th 细胞内传递；B 细胞表面的 B7（CD80）与 Th 细胞表面的 CD28 相互结合，向 Th 细胞提供第二活化信号。在双信号及细胞因子的作用下 Th 细胞充分活化。活化的 Th 细胞表达 CD40L 等分子，与 B 细胞表面 CD40 等配对结合，向 B 细胞提供第二活化信号；在活化 Th 细胞分泌的 IL－4 等细胞因子作用下，B 细胞充分活化。

（三）效应阶段

此阶段是指浆细胞分泌抗体发挥免疫效应的阶段。抗体产生后可与特异性抗原结合，发挥中和、调理吞噬、激活补体、ADCC 等多种生物学作用。

二、TI 抗原诱导的体液免疫应答

根据激活 B 细胞方式的不同可将 TI 抗原分为 TI－1 与 TI－2 两型。

1. TI－1Ag 如细菌脂多糖和多聚鞭毛蛋白等为 TI－1Ag。激活 B 细胞需要双信号：①B细胞的 BCR 识别结合 TI－1Ag 特异性抗原表位，产生第一活化信号；②B 细胞表面的丝裂原受体结合 TI－1Ag 相应的丝裂原，产生第二活化信号激活 B 细胞。

2. TI－2Ag 细菌荚膜多糖等为 TI－2Ag。TI－2Ag 只具有高密度重复排列相同抗原决定簇，无 B 细胞丝裂原。TI－2Ag 单信号即能激活 B 细胞，TI－2Ag 多个相同的抗原决定簇与 B 细胞表面 BCR 广泛交联结合，即可产生活化信号。

TI－Ag 刺激机体产生的体液免疫应答具有以下三个特点。①TI－Ag 能直接激活 B 细胞，不需要 APC 递呈抗原，也不需要 Th 细胞辅助。②因不需预先激活 Th 细胞，故比 TD－Ag 诱导免疫应答发生早，在感染初期即可产生特异性抗体。③TI－Ag 诱导的体液免疫应答不能形成记忆细胞，因此，TI－Ag 不能激发再次免疫应答。细菌的荚膜多糖具有保护细菌抵抗吞噬细胞吞噬的作用，B 细胞针对此类 TI－2Ag 产生的抗体，可发挥调理作用，促进吞噬细胞对病原体的吞噬。

三、抗体产生的一般规律

1. 初次应答 抗原初次刺激机体所引发的免疫应答称为初次应答。因抗原初次刺激机体，须经抗原识别、免疫细胞活化、增殖、分化，浆细胞分泌抗体的完整过程，所以产生抗体需要潜伏期。初次应答的特点：①潜伏期长（1～2 周）。②抗体效价低。③抗体存在时间短。④主要为 IgM。⑤抗体与抗原的亲和力低。

2. 再次应答 相同抗原再次刺激机体所引发的免疫应答称为再次应答。相同抗原再次刺激后，免疫系统可迅速、高效地发生特异性免疫应答。再次应答的细胞学基础是在初次应答中形成的记忆细胞。再次应答的特点是：①潜伏期短（2～3 d）。②抗体效价高（比初次应答高 10 倍以上）。③抗体存在时间长。④以 IgG 为主。⑤抗体与抗原的亲和力高（图 9－3）。

掌握抗体产生的一般规律，对医学实践具有重要的指导意义。例如，制备免疫血清或进

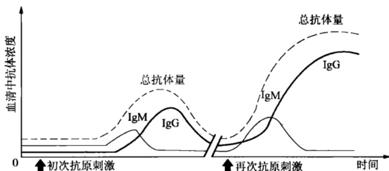


图9-3 初次和再次免疫应答

行预防接种，常采用多次免疫或多次接种的方式，以获得高效价、高亲和力的免疫血清或抗体，从而达到增强免疫的效果。在进行特异性抗体检测时，由于IgM产生早，消失快，可将检测某病原体的特异性IgM作为临床感染的早期诊断指标之一。

体液免疫主要通过抗体发挥效应作用，以清除“非己”物质。

1. 中和作用 细菌外毒素通常由两个亚单位组成，结合亚单位和毒素亚单位。结合亚单位可与宿主细胞的受体结合，使毒素被内化；毒素亚单位可进入细胞质，发挥毒性作用。高亲和力IgG和IgA可与毒素亚单位结合，阻止毒素进入宿主细胞。具有此中和作用的抗体称为中和抗体。

病毒和胞内寄生菌通过与细胞表面受体结合而侵入宿主细胞。高亲和力IgG和IgA可与病毒、细菌表面蛋白结合，通过阻止其入侵宿主细胞而发挥中和作用。

2. 免疫调理作用 IgG、IgA抗体借助其Fab段与病原体结合，借助其Fc段与吞噬细胞表面受体结合，从而促进吞噬细胞吞噬病原体，此效应即抗体介导的调理作用。

3. 激活补体 IgG和IgA类抗体与抗原结合形成免疫复合物，可通过经典途径激活补体系统，从而发挥补体介导的杀菌、溶菌作用。此外，补体激活所产生的C3b结合在病原体表面，可与吞噬细胞表面C3bR结合，从而促进吞噬细胞吞噬病原体，此为补体介导调理作用。

4. 抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用（ADCC） 抗体IgG的Fab段与抗原结合，Fc段与NK细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的受体结合，介导效应细胞杀伤携带特异性抗原的靶细胞，此为ADCC作用。

5. 分泌型IgA的局部抗感染作用 分泌型IgA分泌至呼吸道、消化道和生殖道黏膜表面，可阻止细菌、病毒和其他病原体入侵。其机制为：病原体（如细菌）通过其表面的黏附素与宿主黏膜上皮细胞黏附是病原体致病的重要环节。抗黏附素的分泌型IgA抗体可抑制病原体黏附作用，从而阻止病原体感染机体。

6. 免疫损伤作用 B细胞应答所产生的抗体也可能参与某些病理过程的发生。

（1）超敏反应与自身免疫性疾病 由抗体引起的免疫损伤可见于Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型超敏反应和自身免疫性疾病。Ⅰ型超敏反应由IgE介导，Ⅱ、Ⅲ型超敏反应由IgG、IgM介导。某些自身免疫性疾病损伤与Ⅱ、Ⅲ型超敏反应有关。

（2）移植排斥反应 受者体内存在针对移植物抗原的预存抗体（IgG），可导致超急性排斥反应。此外，体液免疫应答在急、慢性排斥反应中也有一定作用。

（3）促进肿瘤生长　肿瘤患者产生的某些IgG亚类可作为封闭因子，阻碍特异性CTL识别和杀伤肿瘤细胞，从而促进肿瘤生长。

许多引起感染性疾病的细菌存在于细胞外，同时多数胞内寄生病原体的传播是通过细胞外间隙从一个细胞转移至另一个细胞。这些存在于细胞外的病原体主要由B细胞介导的体液免疫应答进行清除。

第三节　T细胞介导的细胞免疫应答

T细胞受抗原刺激后转化为效应T细胞，通过杀伤靶细胞、释放淋巴因子发挥特异性免疫效应称为细胞免疫应答。只有TD－Ag能诱导机体发生细胞免疫应答，TI－Ag不能诱导细胞免疫应答。

一、识别抗原阶段

APC摄取抗原并将其加工、处理为小分子抗原肽，抗原肽与APC自身的MHC分子结合形成抗原肽－MHC分子复合物，表达于APC表面递呈给T细胞。T细胞通过TCR识别APC递呈的抗原。内源性抗原和外源性抗原的递呈过程不同。

1. 内源性抗原的递呈　内源性抗原是在细胞内合成的抗原，如病毒编码的蛋白质抗原或肿瘤抗原等。由病毒感染细胞合成的病毒抗原或肿瘤细胞合成的肿瘤抗原在细胞内被蛋白酶降解为小分子抗原肽，抗原肽与细胞自身的MHC－Ⅰ类分子结合，形成内源性抗原肽－MHC－Ⅰ类分子复合物，然后转运至病毒感染细胞或肿瘤细胞表面，供$CD8^+$T细胞识别。病毒感染细胞和肿瘤细胞亦称靶细胞。

2. 外源性抗原的递呈　外源性抗原指来自细胞外的抗原，如各种病原微生物、异种动物血清等。APC摄取外源性抗原，在细胞内将抗原加工、处理为小分子抗原肽，抗原肽与APC自身的MHC－Ⅱ类分子结合，形成外源性抗原肽－MHC－Ⅱ类分子复合物，转运至APC表面，供$CD4^+$Th细胞识别。

二、活化、增殖、分化阶段

在抗原诱导下，T细胞活化、增殖、分化为效应性T细胞。参与细胞免疫的效应细胞是Th1细胞和CTL细胞。

（一）T细胞活化

1. T细胞第一活化信号　即抗原识别信号。T细胞经双识别产生抗原识别信号。Th细胞的TCR和CD4分子分别识别APC递呈的外源性抗原肽和MHC－Ⅱ类分子；CTL细胞的TCR和CD8分子分别识别靶细胞表面的内源性抗原肽和MHC－Ⅰ类分子，产生第一活化信号。

2. T细胞第二活化信号　即协同刺激信号。Th细胞与APC、CTL细胞与靶细胞之间，依靠T细胞表面黏附分子CD28与APC或靶细胞表面的B7相互结合，产生第二活化信号。只有抗原识别信号，而缺乏协同刺激信号的T细胞不能活化。激活的专职APC高表达协同刺激分子，而正常组织及静止的APC则不表达或仅低表达协同刺激分子。

3. 细胞因子促进作用　除双信号外，细胞因子对T细胞的活化也起着十分重要的作用。活化的APC和T细胞分泌的IL－1、IL－2、IL－6、IL－12等细胞因子，在这些细胞因子的作用下，T细胞充分活化。

（二）T细胞增殖和分化

激活的T细胞迅速增殖、分化为效应T细胞。多种细胞因子参与T细胞增殖、分化过程，其中最重要的是IL-2。活化的T细胞可大量表达高亲和性的IL-2R，并分泌IL-2，IL-2与T细胞表面的IL-2R结合，通过自分泌和旁分泌作用，介导T细胞增殖和分化。

1. $CD4^+$T细胞的增殖分化　初始$CD4^+$T细胞活化、增殖、分化为Th0细胞。在IL-12等作用下，Th0定向分化为效应性Th1细胞。

2. $CD8^+$T细胞的增殖分化　经抗原诱导的$CD8^+$T细胞，多数需要Th细胞的辅助才能活化、增殖、分化。在Th细胞促进APC表达B7等共同刺激分子及分泌的IL-2作用下，$CD8^+$T细胞增殖分化为细胞毒性T细胞（CTL）。病毒感染的树突状细胞（DC）由于高表达协同刺激分子，可直接刺激$CD8^+$T细胞合成IL-2，促使$CD8^+$T细胞自身增殖并分化为CTL。

三、效应阶段

（一）Th1细胞的免疫效应

某些胞内寄生的病原体（如分枝杆菌属的结核杆菌和麻风杆菌）可在巨噬细胞的吞噬小体内生长，并逃避特异性抗体和CTL攻击。针对此类胞内寄生病原体，Th1细胞可通过活化巨噬细胞及释放各种活性因子而攻击之。

1. Th1细胞对巨噬细胞的作用　Th1细胞可产生多种细胞因子，通过多途径作用于巨噬细胞。

（1）激活巨噬细胞　Th1细胞与巨噬细胞所递呈的特异性抗原结合，可诱导巨噬细胞激活，如Th1细胞分泌IFN-γ等可诱导巨噬细胞活化；Th1细胞表面的CD40L与巨噬细胞表面的CD40结合，可向其提供敏感信号，并促进其激活。

活化的巨噬细胞通过不同机制杀伤胞内寄生的病原体，如产生NO和超氧离子、促进溶酶体与吞噬体融合、合成并释放各种抗菌肽和蛋白酶等。

活化的巨噬细胞也可进一步增强Th1细胞的效应，如激活的巨噬细胞高表达B7和MHC-Ⅱ类分子，从而具有更强的递呈抗原和激活$CD4^+$T细胞的能力。此外，激活的巨噬细胞分泌IL-12，可促进Th0细胞向Th1细胞分化，进一步扩大Th1细胞应答的效应。

（2）诱生并吸引巨噬细胞　①Th1细胞产生IL-3和GM-CSF，促进骨髓造血干细胞分化为巨噬细胞；②Th1细胞产生TNT-α、TNF-β和MCP-1等，可分别诱导血管内皮细胞高表达黏附分子，促进巨噬细胞和淋巴细胞黏附于血管内皮，继而穿越血管壁，并通过趋化运动被聚集至感染灶。

2. Th1细胞对T细胞的作用　Th1细胞产生IL-2等细胞因子，可促进Th1细胞、CTL等增殖，从而放大免疫效应。

3. Th1细胞对中性粒细胞的作用　Th1细胞产生淋巴毒素和TNT-α，可活化中性粒细胞，促进其杀伤病原体的作用。

（二）CTL细胞的免疫效应

CTL主要杀伤胞内寄生病原体（病毒、某些胞内寄生菌等）的宿主细胞、肿瘤细胞等，CTL多为$CD8^+$T细胞，可识别MHC-Ⅰ类分子递呈的抗原；约10%的CTL，为$CD4^+$T细胞，可识别MHC-Ⅱ类分子递呈的抗原。CTL可高效、连续特异性地杀伤靶细胞，而不损害正常组织。

1. 效－靶细胞结合 效应 CTL 高表达黏附分子（LFA－1、CD2 等），可有效结合表达相应配体（ICAM、LFA－3 等）的靶细胞。一旦 TCR 遭遇特异性抗原，TCR 的激活信号可增加效－靶细胞表面黏附分子对的亲和力，并在细胞接触部位形成紧密、狭小的空间，使 CTL 分泌的非特异性效应分子集中于此，从而选择性杀伤所接触的靶细胞，但不影响临近正常细胞。

2. 致死性攻击 CTL 主要通过以下两条途径杀伤靶细胞。

（1）穿孔素/颗粒酶途径：穿孔素的生物学效应类似于补体激活所形成的膜攻击复合体。穿孔素单体可插入靶细胞膜，在钙离子存在的情况下，聚合形成小的孔道，使水、电解质迅速进入细胞，导致靶细胞崩解。

颗粒酶也是一类重要的细胞毒素。颗粒酶随 CTL 脱颗粒而出胞，循穿孔素在靶细胞膜所形成的孔道进入靶细胞，通过激活凋亡相关的酶系统而介导靶细胞凋亡。

（2）TNT 与 FasL 途径：效应 CTL 可分泌 TNT－α、TNF－β 及表达膜 FasL。这些效应分子可分别与靶细胞表面 TNFR 和 Fas 结合，通过激活胞内酶系统，介导靶细胞凋亡。

效应 CTL 杀死靶细胞后即与之脱离，并可再次与表面相同特异性抗原的靶细胞结合，对其发动攻击，从而高效、连续、特异性地杀伤靶细胞。

四、细胞免疫的生物学效应

1. 抗感染 细胞免疫主要针对胞内寄生的病原体发挥抗感染作用，包括抗胞内寄生菌（结核分枝杆菌、伤寒沙门菌、布氏杆菌、麻风分枝杆菌等）、病毒、真菌及某些寄生虫感染等。

2. 抗肿瘤 T 细胞介导的细胞免疫在机体抗肿瘤免疫中发挥关键作用。抗肿瘤机制为：①CTL 特异性杀伤肿瘤细胞。②MΦ、NK 细胞等非特异性杀伤肿瘤细胞。③某些细胞因子如肿瘤坏死因子（TNF）、干扰素（IFN）、淋巴毒素（LT）等直接或间接的杀瘤细胞效应。

3. 免疫损伤 T 细胞可介导迟发型超敏反应、移植排斥反应及参与某些自身免疫性疾病的病理过程。

第四节 免疫耐受

免疫耐受（immunotolerance）是指机体免疫系统针对某种抗原产生的特异性无应答状态。在生理条件下，机体免疫系统对外来抗原发生正应答，以清除病原体等抗原异物；对体内组织细胞表达的自身成分，则表现为无应答。对自身成分的耐受，可避免发生自身免疫性疾病，从而保持免疫系统的自身稳定。

免疫无应答分为非特异性无应答和特异性无应答两类。非特异性无应答是对任何抗原均表现为不应答或应答减弱，主要见于先天性免疫缺陷或后天应用免疫抑制剂导致的免疫抑制。特异性免疫无应答又称免疫耐受，表现为只对诱导耐受的抗原无应答，而对其他抗原的应答能力正常。能诱导耐受形成的抗原称为耐受原。

一、免疫耐受的发现和人工诱导的免疫耐受

1. 天然免疫耐受 Owen 于 1945 年首先报道了在胚胎期接触同种异型抗原所致的免疫耐受现象。他观察到异卵双生小牛的胎盘血管相互融合，血液自由交流。出生后，两头小牛

体内均存在两种不同血型抗原的红细胞，而不产生相应的血型抗体。将一头小牛的皮肤移植给另一头孪生小牛亦不产生排斥。此现象被称为天然免疫耐受。

2. 诱导免疫耐受　将某种抗原输给新生期动物可诱导免疫耐受。1953 年 Medawar 等人成功地对小白鼠进行了诱导耐受的试验。他们先将 CBA 系小白鼠的骨髓细胞输给新生期的 A 系小白鼠。在 A 系小白鼠出生 8 周后，再给其移植 CBA 系小白鼠的皮肤，此移植皮片不被排斥，能长期存活。1962 年 Dresser 等人用去凝聚的可溶性蛋白诱导成年动物产生免疫耐受。但与胚胎期和新生期相比，诱导成年动物免疫耐受较难，产生的免疫耐受也不持久。

二、影响免疫耐受形成的因素

能否诱导免疫耐受主要取决于抗原和机体两方面的因素。

（一）抗原

1. 抗原性质　颗粒性大分子蛋白易为 APC 摄取、处理和递呈，易诱导免疫应答，可溶性小分子抗原易诱导免疫耐受，如血清蛋白、多糖和脂多糖等较易诱导机体产生免疫耐受。

2. 抗原剂量　适当抗原剂量易诱导免疫应答，而过高或过低剂量的抗原均有可能诱导免疫耐受。只有高剂量 TI - Ag 才能使 B 细胞产生耐受，低、高剂量的 TD - Ag 均易诱导 T 细胞耐受；低剂量 TD - Ag 不能诱导 B 细胞产生耐受。

3. 免疫途径　抗原经皮下和肌内注射易诱导免疫应答，口服或静脉注射易诱导免疫耐受。

4. 抗原持续时间　低剂量抗原长期存在易诱导免疫耐受，反复注射抗原可使免疫耐受状态延长。

5. 其他因素　抗原辅以佐剂易诱导免疫应答，单独抗原刺激易导致免疫耐受。

（二）机体

1. 机体的免疫状态　免疫耐受建立的难易与机体免疫系统发育的成熟程度有关。机体免疫系统越成熟，越不容易诱导免疫耐受。因此，免疫耐受在动物胚胎期或新生期易于诱导发生，而免疫功能成熟的成年个体则难以诱导免疫耐受形成。

2. 动物种属和品系　多种动物通过抗原诱导都可建立免疫耐受，但建立免疫耐受的难易程度随动物种属和品系不同而异。大鼠和小鼠对免疫耐受的诱导敏感，在胚胎期和新生期都可成功诱导。兔、有蹄类和灵长类通常只能在胚胎期才能诱导产生免疫耐受，出生后则较难。同一种属不同品系动物诱导免疫耐受的难易程度也有很大差异。

3. 免疫抑制措施　成年动物免疫系统已发育成熟，单独使用抗原不易建立免疫耐受。但与免疫抑制剂配合使用可使机体免疫功能处于暂时抑制状态，再用耐受原诱导，则免疫耐受较易形成。

三、免疫耐受的形成机制

1. 中枢免疫耐受——克隆清除及克隆流产　Burnet 的克隆选择学说解释了中枢免疫耐受的机制，其要点是：胚胎期和新生期个体的淋巴细胞尚未发育成熟，此时接触抗原，相应特异性淋巴细胞克隆非但不发生克隆扩增，相反被抑制为“禁忌克隆”（forbidden clone）。或通过阴性选择而发生凋亡，即克隆清除（clonal deletion）。从而使特异性免疫细胞在早期分化发育阶段即对该抗原产生免疫耐受，个体成年后因缺乏该特异性淋巴细胞克隆，导致对该抗原的终身免疫耐受。在胚胎期，机体针对自身抗原的淋巴细胞克隆通过上述机制而被清

除，从而形成对自身抗原的免疫耐受。

Nossal 于 1974 年提出 B 细胞克隆流产（clonal abortion）学说，其要点是：在骨髓 B 细胞发育早期，若全 B 细胞在发育成 B 细胞之前接触抗原，则 B 细胞发育终止导致 B 细胞中枢耐受。次年 Vitetta 补充这一学说，提出 BCR（mIgM）抑制机制，认为未成熟 B 细胞表面的 mIgM 接触抗原将产生胞内抑制信号，抑制 mIgM 继续表达，使抗原特异性 B 细胞虽未死亡，但不再对相应抗原产生应答，形成克隆无能。无能的 B 细胞对有丝分裂原刺激仍可发生应答。

2. 外周免疫耐受——克隆无能 借助中枢耐受机制尚不能完全清除的自身反应性 T、B 细胞克隆，可能通过外周耐受机制在外周免疫器官被清除或使其丧失功能。参与外周耐受的机制包括：信息传导通路关闭导致克隆忽略（clonal ignorance）；共刺激信号缺乏导致克隆无能（clonal anergy）；启动凋亡信号导致克隆凋亡；独特性网络的调节等。其中，T 细胞克隆无能是外周耐受的重要机制。

T 细胞的有效活化有赖于双信号，即抗原肽 - MHC 分子复合物与 TCR 结合提供的第一信号和 APC 表面 B7 等与 T 细胞表面 CD28 等结合提供的共刺激信号。若无后一信号，T 细胞即使接触抗原，也不被活化，而处于无反应的无能状态，从而导致特异性 T 细胞产生耐受。外周 B 细胞可由于 mIgM 表达被抑制，从而导致克隆无能。

四、研究免疫耐受的意义

免疫耐受的研究，在理论及临床医学中都具有重要意义。机体如何识别"自身"与"非己"是免疫学理论探讨的核心问题之一。免疫耐受学说认为，在胚胎期识别自身成分的自身免疫反应性细胞克隆的清除，是形成自身免疫耐受的重要因素。该学说不仅较好地解释了机体何以能够识别并清除"非己"异物，而对自身组织成分不产生免疫应答的原因；又为进一步阐明免疫应答和免疫调节机制提供了实验依据。建立对"自己"的免疫耐受和对"非己"的特异性免疫应答，是维持机体免疫稳定和正常生理功能的基础和关键。

目前已知，有些疾病的发生与机体免疫耐受性的异常改变密切相关。例如，天然自身耐受的终止或破坏可致自身免疫性疾病；对细菌、病毒等病原体的耐受可导致持续感染；对肿瘤细胞的耐受可导致肿瘤的发生。因此，深入探讨免疫耐受的机制并通过人为干预重建或终止耐受，具有十分重要的理论研究和临床应用意义。



讨论与思考

1. 简述免疫应答的基本过程。
2. 比较初次应答和再次应答的特点。
3. 抗体产生的规律在实践中有何意义？
4. 体液免疫和细胞免疫有何区别？

（杨荣跃）

第十章　抗感染免疫

【学习要点】 非特异性免疫及特异性免疫的概念；参与固有免疫应答的组织屏障、细胞和效应分子及其作用；固有免疫应答的特点；固有免疫应答与特异性免疫应答的关系。

感染（infection）指病原微生物以某种方式进入宿主机体后生长繁殖、释放毒性物质或导致机体生理平衡失调而引起的病理生理过程。

病原微生物进入机体以后，刺激机体产生免疫应答，使机体清除病原微生物或引起组织病理损伤和脏器功能损害。感染后的发展结局取决于机体的免疫功能状态和病原体的侵袭力。

第一节　非特异性免疫的抗感染作用

非特异性免疫又称为固有免疫或天然免疫，是机体在种系发育和进化过程中，逐渐形成的一系列防御病原体等抗原的功能。其特点是：个体生来就有，作用范围广，并不是只针对某一特定的抗原，对各种入侵的病原微生物能快速反应，同时在特异性免疫的启动和效应过程中也起着重要作用。

一、屏障结构

（一）皮肤黏膜屏障

健康完整的皮肤和黏膜是阻止病原微生物侵入机体的强有力的屏障，其生物学作用包括：黏膜表面的上皮细胞可通过纤毛运动将分泌物及附着于表面的微生物向外排除；汗腺分泌的乳酸，皮脂腺分泌的脂肪酸，胃黏膜分泌的胃酸等有一定的抗菌作用；呼吸道和消化道黏膜有丰富的黏膜相关淋巴组织和腺体，能分泌溶菌酶等抗菌物质；体表和与外界相通的腔道中寄居的正常菌群在抗感染中发挥着重要作用，如果不适当地应用广谱抗生素，有可能抑制或杀死大部分正常菌群，从而发生菌群失调症。

（二）血－脑屏障

由软脑膜、脉络丛的毛细血管壁及包在壁外的星状胶质细胞形成的胶质膜组成，能阻止病原微生物及其他有害物质进入脑组织或脑脊液，从而保护中枢神经系统。婴幼儿血－脑屏障尚未发育完善，易发生中枢神经系统感染。

（三）血－胎屏障

由母体子宫内膜的基蜕膜和胎儿绒毛膜滋养层细胞共同组成。正常情况下，能防止母体

内的病原微生物进入胎儿体内，保护胎儿免遭感染。而在妊娠早期前3个月内，此屏障尚未发育健全，此时孕妇若感染某些病毒如风疹病毒、巨细胞病毒等可导致胎儿畸形、流产或死胎等。

二、固有免疫细胞作用

参与非特异性免疫应答的细胞包括吞噬细胞、NK细胞、肥大细胞等，其生物学作用及特点见表10－1。

表10－1　常见非特异性免疫细胞的生物学作用及特点

细胞	生物学作用	特点
NK细胞	抗感染、抗肿瘤、免疫调节、移植排斥反应等	直接或通过ADCC作用杀伤靶细胞，释放多种细胞因子
肥大细胞	抗感染、抗肿瘤和免疫调节作用，参与Ⅰ型超敏反应	脱颗粒和分泌细胞因子
树突状细胞	抗感染、抗肿瘤、免疫调节和参与T细胞分化	递呈抗原，释放多种细胞因子

吞噬细胞在非特异性免疫中发挥着重要的作用，是清除病原微生物的重要细胞，故本章重点介绍吞噬细胞。人体内的吞噬细胞分为两类：一类是小吞噬细胞，主要是中性粒细胞；另一类是大吞噬细胞即单核吞噬细胞系统。两类细胞的主要特点见表10－2。

表10－2　中性粒细胞和单核吞噬细胞的特点

特点	中性粒细胞	单核吞噬细胞
分布	外周血	血液、组织中
血中数量	多，占白细胞的70%	少，占白细胞8%
寿命	短	长
细胞器及内含物	碱性磷酸酶、溶酶体、溶菌酶、防御素等	酸性磷酸酶、溶酶体、溶菌酶、丰富的线粒体等

（一）吞噬过程

当病原体通过皮肤或黏膜侵入组织后，体内的吞噬细胞会发挥吞噬杀菌功能，其过程包括：

1. 趋化与黏附　吞噬细胞在发挥功能时，首先黏附于血管内皮细胞，并穿过细胞间隙到达血管外，在趋化因子的作用下做定向运动，到达病原体所在部位。

2. 调理与吞入　体液中的某些物质可与吞噬细胞表面的物质结合来促进吞噬细胞的吞噬作用称为调理作用。具有调理作用的物质包括抗体IgG、C3等。经调理的病原菌易被吞噬细胞吞噬进入吞噬体，随后，与溶酶体融合形成吞噬溶酶体，溶酶体内的多种酶类起杀灭和消化细菌作用。

3. 杀菌　吞噬细胞的杀菌作用可通过以下两条途径来完成：

（1）氧依赖性杀菌：吞噬细胞吞噬病原微生物后，启动细胞内不同的酶系统，通过产生反应性氧中间物和反应性氮中间物来有效的杀伤病原微生物，同时对机体组织细胞也有一

定的损伤作用。

（2）非氧依赖性杀菌：不需要氧参与的杀菌系统，通过激活的吞噬细胞内的溶酶体等来发挥溶菌作用。

（二）吞噬作用的后果

病原菌被吞噬后经杀死、消化而排出者为完全吞噬。由于机体的免疫力和病原体种类及毒力不同，有些细菌虽被吞噬却不被杀死，甚至在细胞内生长繁殖并随吞噬细胞游走，扩散到全身，称为不完全吞噬。

三、免疫分子作用

参与免疫应答和炎症反应的免疫效应分子中，除抗体属特异性免疫效应分子外，其余均为非特异性免疫效应分子，如溶菌酶、补体、防御素、干扰素、氧化亚氮、活性氧等。下面简单地介绍以下四种：

（一）溶菌酶

溶菌酶主要来源于吞噬细胞，是不耐热的碱性蛋白质，广泛存在于血清、唾液、尿液、乳汁等体液中。它通过水解革兰阳性菌细胞壁的肽聚糖而使细菌溶解，革兰阴性菌对此不敏感。溶菌酶还有激活补体和促进吞噬的作用。

（二）补体

补体在抗感染免疫中除参与特异性体液免疫外，还在非特异性免疫中起重要作用。在感染早期，抗体还没有产生时，补体可通过 MBL 途径和旁路激活途径发挥杀菌、溶菌和破坏病毒感染的细胞等作用。补体的作用包括溶菌作用、免疫黏附作用、趋化作用、调理作用及促炎症反应等。

（三）防御素

防御素是耐受蛋白酶的小分子多肽，对细菌、真菌和有包膜的病毒具有杀伤作用，对无包膜病毒没有作用。

（四）细胞因子

病原微生物感染机体后，可刺激免疫细胞和非免疫细胞合成和分泌细胞因子。细胞因子具有抗病毒、抗肿瘤、参与炎症反应、激活免疫细胞、促进造血等作用。

第二节　特异性免疫的抗感染作用

病原微生物抗原作用于机体后，可产生特异性免疫，包括细胞免疫和体液免疫。

一、体液免疫作用

特异性体液免疫的抗感染作用主要由其效应分子抗体来发挥作用，表现在以下几个方面：

（一）特异性结合抗原

抗原抗体发生特异性结合后，在体内可介导多种生理和病理效应，如中和毒素、病毒、阻断病原微生物的侵入和免疫炎症等。

（二）激活补体

补体 C1q 与游离的 Ig 分子结合很微弱，而与免疫复合物中的 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgM

（经典途径）结合则很强。IgM 激活补体能力最强，单个 IgM 与抗原结合后可激活补体，而两个以上的 IgG 与抗原结合且密切相邻才能激活补体。IgG4 和 IgA 虽不能通过经典途径激活补体，但其聚合物可经替代途径激活补体。

（三）调理作用

调理素（如抗体和补体）与病原体或其他抗原结合后，通过与吞噬细胞表面 Fc 受体或补体受体结合，促进吞噬细胞对抗原性异物的吞噬作用。IgG、IgA 类抗体与抗原结合后，其 Fc 段与吞噬细胞表面相应的 Fc 受体结合，从而促进吞噬功能。

（四）ADCC 作用

当 IgG 类抗体与相应靶细胞结合后，通过其 Fc 段与 NK 细胞表面的 Fc 受体结合，介导 ADCC 效应来杀伤靶细胞。

（五）穿过胎盘和黏膜

人类的 IgG 是唯一能通过胎盘从母体转移到胎儿体内的 Ig，胎盘母体一侧的滋养层细胞表面具有 IgG 特异性输送蛋白，母体内的 IgG 可选择性的与其结合，从而转移到滋养层细胞内，主动地进入胎儿血液循环中，使胎儿被动地获得免疫力，从而发挥抗感染作用。另外，双体的 IgA 可以通过呼吸道和消化道黏膜形成 sIgA，是机体局部黏膜免疫的重要因素。

二、细胞免疫作用

参与特异性细胞免疫的 T 细胞主要是 Th（$CD4^+T$）细胞和 Tc（$CD8^+T$）细胞。Th 细胞激活后，能释放多种细胞因子，这些细胞因子可吸引单核吞噬细胞和淋巴细胞聚集于感染部位，并活化巨噬细胞，活化的巨噬细胞发挥巨大的杀伤胞内微生物和杀伤肿瘤细胞的功能。活化的 Tc 细胞通过释放穿孔素和颗粒酶使靶细胞裂解或凋亡。

非特异性免疫和特异性免疫的特点见表 10－3。

表 10－3　非特异性免疫和特异性免疫的特点

应答特点	非特异性免疫	特异性免疫
特异性	无，遗传决定，生来就有	有，后天获得，由抗原刺激形成
发挥作用的时效	即刻至 96 h 内	96 h 后
作用持续时间	短，无免疫记忆	长，有免疫记忆
作用特点	无需增殖分化，应答迅速，作用抗原范围广	抗原特异性淋巴细胞增殖分化，抗原识别专一，有免疫耐受
两者关系	启动和调节特异性免疫，并参与其效应阶段	特异性淋巴细胞释放的效应分子可进一步激活非特异性免疫



讨论与思考

1. 固有免疫与特异性免疫在应答中所起的作用分别是什么？
2. 试述参与固有免疫应答的组织屏障、细胞和效应分子及其作用。
3. 简述非特异性免疫和特异性免疫的特点。

（袁学杰）

第十一章　超敏反应

【学习要点】 *超敏反应的概念；各型超敏反应的发生机制和所致的常见疾病；超敏反应的类型及防治原则。*

超敏反应又称变态反应，是指机体对某些抗原初次应答后，再次接受相同抗原刺激时发生的一种以生理功能紊乱或组织细胞损伤为主的特异性免疫应答。其实质就是异常的或病理的免疫应答，具有特异性和记忆性。引起超敏反应的抗原称为超敏原，它可以是完全抗原，也可以是半抗原；可以是外源性的，也可以是内源性的。超敏反应的临床表现多种多样，可因变应原的性质、进入机体的途径、参与因素、发生机制和个体反应性的差异而不同。

自身免疫又称自身变态反应，是机体因自身稳定作用被破坏而出现的针对自身组织成分的抗体（或细胞）介导发生的免疫反应。这是一个复杂的、多因素效应的自然现象。除外界影响（如药物半抗原、微生物感染）外，还与机体自身的遗传因素密切相关，特别是可能与主要组织相容性系统中的免疫应答基因和免疫抑制基因的异常有关。人群中只有少数个体接触变应原后会发生超敏反应，这部分容易发生超敏反应的人在临床上称为过敏体质者。

1963 年，Gell 和 Coombs 根据超敏反应发生机制和临床特点，将其分为四型，即Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ型超敏反应。由抗体介导的免疫应答是Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型，由致敏 T 细胞介导的免疫应答是Ⅳ型。

第一节　Ⅰ型超敏反应

Ⅰ型超敏反应又称过敏反应。因反应发生迅速，又称速发型超敏反应。可发生于局部，也可发生于全身。其主要特征有：①由 IgE 和 IgG4 抗体介导，主要由肥大细胞和嗜碱性粒细胞参与，补体不参与。②致敏机体再次接触变应原后发生快，消退亦快。③通常出现机体生理功能紊乱，而不发生严重的组织细胞损伤。④具有明显个体差异与遗传背景，这种对变应原刺激容易产生 IgE 和 IgG4 抗体的个体称为特应性素质个体。

一、参与Ⅰ型超敏反应的主要成分

（一）变应原

导致Ⅰ型超敏反应的抗原称为变应原或过敏原，是指能够有选择性诱导机体产生特异性 IgE 抗体应答而引起过敏反应的抗原物质。变应原种类繁多。

临床常见的变应原主要有：①吸入性变应原：植物花粉、真菌孢子、粉尘、皮屑、羽毛、螨等。②食入性变应原：鱼、虾、贝、蟹、蛋、奶、食品添加剂、防腐剂、保鲜剂等。

③某些药物或化学物质：青霉素、磺胺、普鲁卡因、有机碘化合物等，其本身有抗原性，但没有免疫原性，进入机体后其抗原表位与某种蛋白结合而获得免疫原性就成为变应原。④近年来还发现有些酶类物质可作为变应原从而引起Ⅰ型超敏反应，如尘螨中的半胱氨酸蛋白是一种与木瓜蛋白酶同源的变应原，可引起呼吸道过敏反应；细菌酶类物质如枯草杆菌溶素可引起支气管哮喘。

（二）抗体

参与Ⅰ型超敏反应的抗体主要是IgE，其次为IgG4。正常人血清中IgE含量很低，而在过敏患者体内特异性IgE含量异常增高，可高于正常人的1 000～10 000倍。IgE主要由鼻咽、扁桃体、气管和胃肠道黏膜下固有层淋巴组织中的浆细胞产生，这些部位也是变应原易于侵入引起过敏反应的部位。IgE为亲细胞抗体，其Fc与肥大细胞和嗜碱性粒细胞膜上的IgE Fc受体（FcεRⅠ）结合而使机体处于致敏状态。

（三）细胞

1. 肥大细胞、嗜碱性粒细胞 肥大细胞广泛分布于呼吸道、消化道、泌尿生殖道黏膜下层及皮肤血管周围的结缔组织中；嗜碱性粒细胞主要分布于外周血中，在全身过敏反应时迁移到反应部位发挥作用。两种细胞是参与Ⅰ型超敏反应的主要细胞，胞浆内有大量类似的嗜碱颗粒，能释放或合成大致相同的生物活性介质，如组胺、血小板活化因子、白三烯、缓激肽等。其表面均具有高亲和力的IgE Fc受体（FcεR），每个细胞膜表面可含有10^4～10^5个。当IgE与这些细胞表面的FcεR结合后，再与相应变应原结合就可促使细胞脱颗粒释放多种介质而触发过敏反应。

2. 嗜酸性粒细胞 主要分布在呼吸道、消化道等黏膜组织中，外周血中仅少量存在。在Ⅰ型超敏反应发生过程中，肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒释放嗜酸性粒细胞趋化因子（eosinophill chemotactic factor of anaphylaxis，ECF－A），引起嗜酸性粒细胞局部聚集。嗜酸性粒细胞通过释放组胺酶和芳基硫酸酯酶灭活组胺和白三烯，也可直接吞噬和破坏两种细胞脱出的颗粒，从而在Ⅰ型超敏反应中具有负反馈调节作用。近年来研究发现，嗜酸性粒细胞被某些细胞因子，如IL－3、IL－5、GM－CSF或血小板活化因子（PAF）活化后，能表达高亲和力的IgE的Fc受体，引发脱颗粒，释放嗜酸性粒细胞阳离子蛋白、嗜酸性粒细胞过氧化物酶、嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素等，具有抗病原生物感染的作用，在Ⅰ型超敏反应发病中参与迟缓相反应、加重过敏反应症状。

（四）生物活性介质

参与过敏反应的介质主要有组胺、肝素、白三烯、血小板活化因子、前列腺素、嗜酸性粒细胞趋化因子、细胞因子等。各种介质的作用大致相同，但又各有特点。例如，组胺是引起痒感的唯一介质，其释放和发挥作用快，维持时间短，对血管扩张作用强；白三烯是引起支气管哮喘的主要介质，因其释放和发挥作用缓慢，维持时间长，引起支气管平滑肌持续痉挛的效力与组胺相比要强100～1 000倍。

二、Ⅰ型超敏反应的发生机制

Ⅰ型超敏反应的发生过程可分为三个阶段，即致敏阶段、激发阶段、效应阶段（图11－1）。

（一）致敏阶段

变应原进入机体后，可刺激B细胞产生IgE类抗体，特异性IgE抗体迅速以Fc端结合

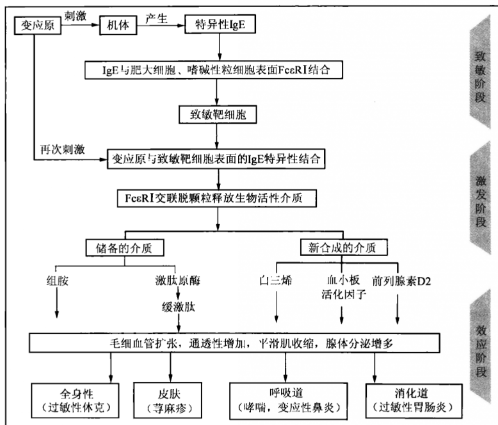


图11－1 Ⅰ型超敏反应发生机制

于肥大细胞及嗜碱性粒细胞膜上，使机体处于对该变应原的致敏状态，此状态可维持数月甚至更长，如长期不接触同种变应原，致敏状态可逐渐消失。

（二）激发阶段

当同一变应原再次进入已致敏的机体，即迅速与肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面的IgE结合，使之脱颗粒释放生物活性介质。研究表明，多价变应原与致敏靶细胞表面两个或两个以上相邻IgE抗体结合，使膜表面FcεRⅠ交联，使致敏靶细胞活化脱颗粒，释放组胺、肝素、嗜酸性粒细胞趋化因子等已合成的介质（原发介质），并迅速生成和释放白三烯、前列腺素、血小板活化因子、细胞因子等新介质（继发介质）。

（三）效应阶段

效应阶段是指上述生物活性介质作用于靶器官和组织，出现机体生理功能紊乱，引起机体局部或全身性病理变化的过程。基本变化表现为：①平滑肌收缩：以气管、支气管及胃肠道平滑肌常见。②小血管扩张，毛细血管通透性增加：致使血浆外渗、全身血容量下降、局部水肿及以嗜酸性粒细胞浸润为主的炎症。③黏膜腺体分泌增加等变化，表现出相应的临床症状。早期并无器质性损害，如能及时解除变应原的刺激，临床症状可迅速消退。

Ⅰ型超敏反应分为速发相和迟缓相两个阶段。接触变应原后在30 min内发生，可持续数小时的为速发相，主要由组胺引起，表现为血管通透性增强；迟缓相则是在6～12 h后出

现，主要由白三烯、血小板活化因子及细胞因子引起，表现为嗜酸性粒细胞浸润、平滑肌持续痉挛等为主，持续时间较长，达数日或更长时间。

三、临床常见疾病

（一）过敏性休克

过敏性休克是最严重的一种过敏反应，致敏患者在接触变应原后数秒至数分钟之内，出现胸闷气急、呼吸困难、面色苍白、出冷汗、手足发凉、脉搏细速、血压下降、意识障碍或昏迷，严重者抢救不及时可死亡。

1. 药物过敏性休克 以青霉素过敏性休克最常见。青霉素本身无免疫原性，但其降解产物青霉烯酸或青霉噻唑醛酸极易与人体组织蛋白结合成为完全抗原，即为变应原，诱发Ⅰ型超敏反应，引起过敏性休克。因此，提高青霉素制剂纯度和使用新鲜配制的青霉素溶液是预防青霉素过敏性休克的有效措施。在临床上，初次注射青霉素时也可发生过敏性休克，这部分患者可能以往曾接触过青霉素，已使机体致敏，如使用过青霉素污染的注射器，皮肤黏膜接触过青霉素或其降解物，吸入过青霉菌孢子等。此外头孢菌素、链霉素、普鲁卡因、有机碘等也可引起过敏性休克。

2. 血清过敏性休克 紧急预防或治疗外毒素性疾病和病毒性疾病时，当再次给患者注射相同血清制剂时可引起过敏性休克，又称血清过敏症。

（二）呼吸道过敏反应

常因吸入花粉、尘螨、真菌孢子或毛屑等变应原引起。临床常见的呼吸道过敏反应是过敏性鼻炎和过敏性哮喘。过敏性哮喘分早期相和晚期相反应两种类型，其中前者发生快，消失快；后者发生慢，持续时间长，伴有局部出现以嗜酸性粒细胞和中性粒细胞浸润为主的炎症反应。

（三）消化道过敏反应

少数人食入鱼、虾、蟹、蛋、乳等食物及服用某些药物后引起过敏性肠炎，可出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等症状，可能是由于患者胃肠道黏膜表面 sIgA 含量减少和蛋白水解酶缺乏导致，严重者可致过敏性休克。

（四）皮肤过敏反应

皮肤过敏反应主要表现为荨麻疹、特应性皮炎和血管神经性水肿等，此反应可由药物、食物、花粉、肠道内寄生虫或冷热刺激等引起。

四、防治原则

Ⅰ型超敏反应的防治原则是：查找变应原，避免再接触；切断或干扰超敏反应发生过程中某些环节，从而终止后续反应的进行。

（一）查找变应原，避免再接触

通过详细询问患者及家族过敏史，常能了解到患者对哪些东西过敏。确定变应原最常用的方法有激发实验、皮内实验、点刺实验等。避免接触变应原是预防超敏反应最理想的方法。但是有些变应原却难以回避，如花粉、尘螨、冷空气等，可进行特异性脱敏和减敏疗法。

（二）特异性脱敏和减敏疗法

1. 特异性脱敏疗法 对于必须使用免疫血清进行治疗而又过敏的患者，可采用小剂量、

短间隔（20～30 min）、多次注射的方法进行，既避免了过敏反应的发生，又达到了治疗的目的，称为脱敏治疗。它的原理可能是小剂量变应原进入体内，可使有限数量的致敏靶细胞脱颗粒，释放少量生物活性介质，但不足以引起明显临床症状。短期内小剂量多次注射可耗尽致敏靶细胞内活性介质，再大量注射抗毒素时就不会引起超敏反应。这种脱敏作用是暂时的，经过一定时间后机体可重新恢复致敏状态。若采用精制人血抗毒素血清可避免过敏反应的发生。

2. 减敏疗法 减敏疗法又称特异免疫治疗，是对一些已检出却难以避免接触的变应原（如花粉、尘螨等），可采用小剂量、长间隔（1周左右）、逐渐增量、多次皮下注射或舌下含服变应原达到减敏的目的。其作用机制可能与改变变应原进入机体的途径、诱导机体产生能与IgE竞争变应原的特异性IgG有关。这种特异性IgG抗体也称为封闭性抗体。近年来，应用人工合成变应原肽段进行减敏治疗，取得明显进展，原理是人工合成变应原肽段可诱导T细胞无反应性，从而阻止IgE产生。

（三）药物治疗

超敏反应发生过程中，使用某些药物干扰或切断某些环节，对于防治Ⅰ型超敏反应性疾病具有重要的应用价值。

1. 抑制活性介质合成和释放的药物 ①阿司匹林：为环氧合酶抑制剂，主要阻断花生四烯酸经环氧合酶作用生成PGD2。②色甘酸二钠：能稳定细胞膜，抑制致敏细胞脱颗粒，从而减少或阻止活性介质的释放。③肾上腺素、麻黄碱、异丙肾上腺素及前列腺素E等：能激活腺苷酸环化酶，增加CAMP的生成，阻止CAMP的降解，这几类药物均能提高细胞内CAMP水平，抑制致敏细胞脱颗粒、释放活性介质。

2. 活性介质拮抗药 ①苯海拉明、氯苯那敏、异丙嗪等组胺受体竞争剂，可通过与组胺竞争结合效应器官上的组胺H1受体，发挥抗组胺作用。②阿司匹林对缓激肽有拮抗作用。③多根皮苷酊磷酸盐为白三烯的拮抗剂。

3. 改善效应器官反应性的药物 肾上腺素能使小动脉、毛细血管收缩，以降低血管通透性，多用于抢救过敏性休克，且其还具有使支气管舒张，解除支气管平滑肌痉挛的作用。葡萄糖酸钙、氯化钙、维生素C等，不但具有解痉、降低血管通透性等功能，还可减轻皮肤和黏膜的炎症反应。

第二节 Ⅱ型超敏反应

Ⅱ型超敏反应是由IgG或IgM类抗体与靶细胞表面相应的抗原结合后，在补体、吞噬细胞或NK细胞参与下，引起的以细胞溶解或组织损伤为主的病理性免疫反应，故又称细胞毒型或细胞溶解型超敏反应。

一、发生机制

（一）靶细胞及其表面抗原

正常组织细胞、改变的自身组织细胞和被抗原或抗原表位结合修饰的自身组织细胞，都能成为Ⅱ型超敏反应中受到攻击杀伤的靶细胞。靶细胞表面的抗原主要包括：①正常存在于血细胞表面的同种异型抗原（ABO血型抗原、Rh抗原和HLA抗原）。②外源性抗原与正常组织细胞之间具有的共同抗原（链球菌胞壁成分与心脏瓣膜、关节组织糖蛋白之间的共同

抗原)。③感染和理化因素致使自身抗原的改变。④结合在自身组织细胞表面的药物抗原表位或抗原抗体复合物。

(二) 抗体、补体和效应细胞的作用

介导Ⅱ型超敏反应的抗体主要是IgG和IgM，少数为IgA。是针对自身细胞或组织抗原的，因此多为自身抗体。IgG的CH2和IgM的CH4功能区均有与C1q结合的位点。IgM为五聚体，能最有效地结合抗原、激活补体及介导吞噬作用。这些抗体与靶细胞表面的抗原或吸附的抗原、半抗原结合，形成免疫复合物黏附于细胞表面，通过三条途径损伤破坏靶细胞：①活化补体，溶解靶细胞。②激活吞噬细胞，发挥调理吞噬作用。③激活NK细胞，通过ADCC作用，杀伤靶细胞（图11－2）。

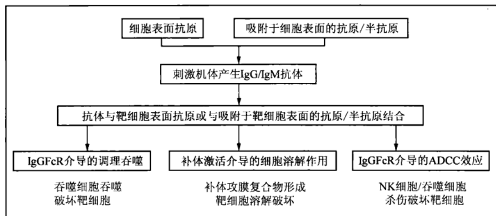


图11－2 Ⅱ型超敏反应发生机制

二、临床常见疾病

(一) 输血反应

多因误输异型血所致。输入的异型红细胞迅速与受血者体内的天然血型抗体结合，活化补体，迅速出现血管内溶血。结合了同族血细胞凝集素的红细胞也可被吞噬细胞吞噬消灭。患者很快出现寒战、意识障碍、血红蛋白尿（酱油尿），甚至死亡，后果严重。反复多次输血，因为HLA不同可能出现白细胞输血反应。

(二) 新生儿溶血症

母子间Rh血型不符是引起新生儿溶血症的主要原因。血型为Rh^-母亲，如曾接受输血、人工流产或曾孕育过Rh^+胎儿，则机体受Rh^+抗原刺激，产生IgG类抗体，当该母亲再次妊娠，且胎儿为Rh^+时，该抗体通过胎盘进入胎儿体内，引起流产或严重的新生儿溶血症。母子间ABO血型不符引起的新生儿溶血症在我国并不少见，病症较轻，但至今尚无有效的预防措施。

(三) 自身免疫性溶血性贫血

某些病毒感染、辐射及服用甲基多巴、吲哚美辛等药物均可造成红细胞膜成分改变，成为自身抗原，诱导自身抗体产生而引起自身免疫性溶血性贫血。

(四) 药物过敏性血细胞减少症

药物半抗原进入体内能与血细胞膜表面蛋白结合成为细胞－药物复合物而获得免疫原

性，刺激机体产生特异性抗体。此种抗体与结合于血细胞表面的药物结合，通过激活补体、调理吞噬及 ADCC 作用，导致血细胞溶解。由于损伤血细胞的种类不同，临床上可出现不同症状，如与持续服用氯丙嗪或非那西汀有关的溶血性贫血、与服用氨基匹林或奎尼丁有关的粒细胞缺乏症、服用司眠脲引起的血小板减少性紫癜。

（五）肺出血肾炎综合征

肺出血肾炎综合征即 Good pasture 综合征，是一种少见的自身免疫性疾病，是由自身抗体引起的以肺出血和严重肾小球肾炎为特征的疾病。本病的特征为咯血、肺部浸润、肾小球肾炎，累及的组织中有抗基底膜抗体。病因尚未确定，可能因为病毒感染或吸入某些化学性物质引起原发性肺损害，由于肺泡壁毛细血管基膜和肾小球基底膜存在交叉反应抗原，故可以引起继发性肾损伤。

（六）甲状腺功能亢进

甲状腺功能亢进是一种特殊类型的Ⅱ型超敏反应。患者产生了抗甲状腺上皮细胞刺激激素（thyroid - stimulating hormone，TSH）受体的自身抗体，TSH 的生理功能是刺激甲状腺上皮细胞产生甲状腺素。自身抗体与 TSH 受体结合，其作用与 TSH 本身相同，因而导致对甲状腺上皮细胞刺激的失调，甚至在无 TSH 存在下也能产生过量甲状腺素，出现甲状腺功能亢进，而不引起甲状腺细胞破坏，因此将此类超敏反应归属为特殊的Ⅱ型超敏反应，又称抗体刺激型超敏反应。

第三节 Ⅲ型超敏反应

Ⅲ型超敏反应的介导抗体与Ⅱ型超敏反应中的介导抗体相似，主要也是 IgG 和 IgM 类抗体，但所不同的是这些抗体与相应可溶性抗原特异性结合形成抗原抗体复合物（免疫复合物），并在一定条件下沉积在肾小球基底膜、血管壁、皮肤或滑膜等组织中，通过激活补体系统，产生过敏毒素和吸引中性粒细胞在局部浸润；使血小板聚合，释放出血管活性胺或形成血栓；激活 MΦ 使释放出 IL - 1 等细胞因子，引起以充血水肿、局部坏死和中性粒细胞浸润为特征的炎症性反应和组织损伤，Ⅲ型超敏反应亦称免疫复合物型或血管炎型超敏反应。

一、发生机制

正常情况下，循环中的免疫复合物（immune complex，IC）是机体清除抗原物质的一种形式，并不会引发组织的免疫性损伤。但在形成的免疫复合物未及时被清除且沉积到组织时即可造成组织损伤，引起Ⅲ型超敏反应性疾病。Ⅲ型超敏反应发生机制如图 11 - 3。

（一）中等大小免疫复合物的形成和沉积

这一过程与下列因素有关：①抗原物质在体内的持续存在：如机体肿瘤细胞释放或脱落的抗原、长时间和反复的病原微生物感染、系统性红斑狼疮的核抗原长时间存在等，是一定数量免疫复合物形成的必要条件；②抗原和抗体比例及抗原性质：颗粒性抗原与高亲和力抗体或抗原抗体比例适宜时，所形成的为不溶性大分子免疫复合物，易被单核 - 巨噬细胞吞噬清除且不沉积致病；当可溶性抗原量过多且抗体亲和力低、量又不足时，形成可溶性小分子免疫复合物，常常从肾小球滤除也不易沉积于组织；只有单价或双价可溶性抗原，与抗体比例又轻度过剩时，此抗体为中等亲和力抗体，这时将形成中等大小（其沉降系数约 19 S）的可溶性免疫复合物，不易被吞噬和滤除，故在组织沉积而致病；③免疫复合物局部沉积除

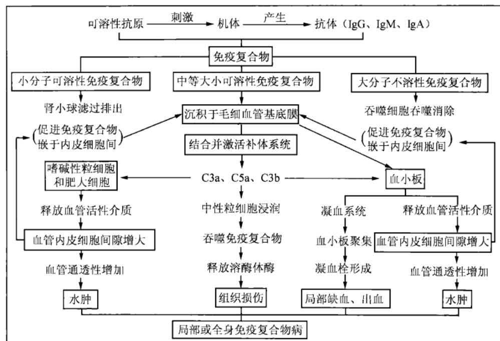


图 11－3 Ⅲ型超敏反应发生机制

与其大小和溶解度有关外，另外还与免疫复合物活化补体、血小板、嗜碱性粒细胞等释放血管活性物质，血管通透性增加有关。毛细血管通透性增强有利于免疫复合物沉积和嵌顿在血管壁上的血管内皮细胞间。

肾小球、关节、心肌等处毛细血管或抗原进入部位是中等大小免疫复合物最常见的沉积部位。炎性介质释放，致使血管内皮细胞间隙增大，更加有利于免疫复合物沉积。

（二）免疫复合物沉积引起的组织损伤

循环免疫复合物是引起组织损伤的始动因素，而不是引起组织损伤的直接原因，它的组织损伤机制如下：

1. 补体的作用 只有沉积于血管壁，才可引起疾病。但并不直接损伤组织，而是沉积后激活补体系统造成的。补体系统激活后产生的 C3a、C5a 使肥大细胞、嗜碱性粒细胞脱颗粒，释放组胺等炎性介质，引起毛细血管通透性增加，渗出增多，造成水肿；补体激活产生的 C5a 吸引中性粒细胞到达 IC 沉积局部，释放溶酶体酶，在溶解破坏 IC 同时，损伤血管基底膜及周围组织。

2. 血小板的作用 免疫复合物和 C3b 可使血小板活化，释放血管活性胺类物质，导致血管扩张、通透性增强，进一步加重水肿，同时可使血小板聚集，并通过激活凝血机制形成微血栓，引起局部组织缺血、出血。

3. 中性粒细胞的作用 在Ⅲ型超敏反应中，IC 沉积到局部，激活补体系统，吸引中性粒细胞，释放溶酶体酶，是引起炎症反应和组织损伤的主要原因。

二、临床常见疾病

（一）局部免疫复合物病

1. Arthus 反应　1903 年 Maurice Arthus 用马血清皮内免疫家兔几周后，发现再次重复注射同种血清后在注射局部均出现红肿反应，3～6 h 时反应达高峰。红肿程度随注射次数增加而加重，注射 5～6 次后，局部出现缺血性坏死，反应可自行消退或痊愈，此种现象称之为 Arthus 反应。机制是：注射的抗原与血管内的抗体结合形成可溶性免疫复合物且沉积在注射部位的小动脉壁上，从而引起免疫复合物介导的血管炎。补体活化后迅速产生的过敏毒素引起肥大细胞脱颗粒。血小板聚合并释放出血管活性胺，使红肿加剧。皮损中有大量多形核白细胞浸润。

2. 类 Arthus 反应　可见于胰岛素依赖型糖尿病患者。由于反复注射胰岛素，体内产生过量 IgG 类抗胰岛素抗体；再次注射胰岛素时，可在局部出现类似 Arthus 反应的变化。此外，多次注射狂犬病疫苗或使用抗毒素（马血清）也可出现类 Arthus 反应。长期大量吸入植物性或动物性蛋白质及真菌孢子，可引起肺部超敏反应性炎症，发生类 Arthus 反应，引起肺部的急性炎症反应，临床称之为超敏反应性肺炎。

（二）全身免疫复合物病

1. 血清病　通常在初次大量注射抗毒素（动物免疫血清）后 1～2 周发生，其主要临床症状是发热、皮疹、淋巴结肿大、关节肿痛和一过性蛋白尿等。这是由于患者体内抗毒素抗体已经产生而抗毒素尚未完全排出，二者结合形成中等大小可溶性循环 IC 所致。血清病具有自限性，停止注射抗毒素后症状可自行消退。有时应用大剂量青霉素、磺胺药等也可引起类似血清病样的反应。

2. 链球菌感染后肾小球肾炎　一般发生于 A 族溶血性链球菌感染后 2～3 周。此时患者体内产生的抗链球菌抗体能与链球菌可溶性抗原结合形成循环 IC，并沉积在肾小球基底膜上，使肾脏损伤引起免疫复合物型肾炎。感染后肾小球肾炎在其他病原微生物（如葡萄球菌、肺炎球菌、乙型肝炎病毒或疟原虫等）感染后也可发生。

3. 类风湿性关节炎　病因尚未查明，可能与病毒或支原体持续感染有关。目前认为，上述病原体或代谢产物能使体内 IgG 分子发生变性，从而刺激机体产生抗变性 IgG 的自身 IgM 类抗体，即类风湿因子（rheumatoid factor，RF）。RF 与变性 IgG 结合形成的 IC，反复沉积于小关节滑膜时即可引起类风湿性关节炎。

4. 系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）　SLE 患者体内出现多种自身抗体，如抗核抗体（抗各种核酸和核蛋白抗体的总称）。自身抗体与自身成分结合形成 IC，沉积在全身多处血管基底膜，导致组织损伤，表现为全身多器官病变。

第四节　Ⅳ型超敏反应

Ⅳ型超敏反应是由效应 T 细胞与特异性抗原结合后引起的，以单个核细胞浸润和组织损伤为主要特征的炎症反应，也称细胞介导型超敏反应。其特点是：①发生较慢，当机体再次接受相同抗原刺激后，通常需经 24～72h 方出现炎症反应，又称为迟发型超敏反应（delayed type hypersensitivity，DTH）。②由 T 细胞介导，与抗体和补体无关。③多在变应原进入局部发生。④组织学变化以单个核细胞浸润为主的炎症反应。⑤无明显的个体差异。

一、发生机制

引起Ⅳ型超敏反应的变应原主要有胞内寄生菌、病毒、寄生虫、真菌等病原生物；药物、塑料、染料、油漆、农药等化学物质；细胞抗原（肿瘤细胞、移植细胞）等。变应原进入机体经 APC 加工处理后，形成抗原肽 - MHC 复合物，并递呈给 Tc 和 Th1 细胞，两者经活化、增殖、分化成为效应 Tc 和 Th1 细胞。效应 T 细胞再次与相应抗原接触时，可释放 TNF - β、IFN - γ 和 IL - 2 的细胞因子，在发挥细胞免疫作用的同时，造成局部以单核 - 吞噬细胞和淋巴细胞浸润为主的炎症反应和组织损伤；同时，效应 Tc 细胞通过释放穿孔素和颗粒酶等介质，使靶细胞溶解；也可通过其表面表达的 FasL 与靶细胞表面表达的 Fas 结合或通过分泌大量 TNF - α 导致靶细胞发生凋亡（图 11 - 4）。

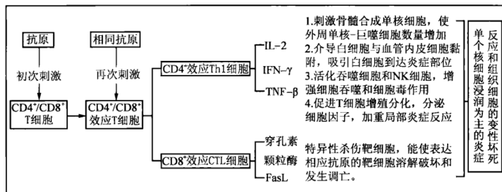


图 11 - 4 Ⅳ型超敏反应机制

Ⅳ型超敏反应与细胞免疫的发生机制相同，当对机体造成明显损伤，产生不利影响时称为Ⅳ型超敏反应；当反应加速病原体清除，使感染局限，对机体产生保护作用时，称为细胞免疫。

二、临床常见疾病

（一）传染性超敏反应

Ⅳ型超敏反应的组织损伤，与感染关系密切，结核病时的肺空洞形成、干酪化和全身毒血症，以及麻风患者皮肤肉芽肿等与细胞介导的超敏反应有关。抗原持续存在引起局部慢性迟发型超敏反应，致敏 T 细胞连续释放出淋巴因子导致大量 MΦ 聚集。天花和花疹的皮疹及单纯疱疹的皮损，主要是由于细胞毒性 T 细胞广泛损伤病毒感染的细胞迟发超敏反应引起。在念珠菌病、皮肤霉菌病、球孢子菌病、组织胞浆菌病等真菌病及血吸虫病等寄生虫病时，均已证明有细胞介导的超敏反应。

（二）接触性皮炎

接触性皮炎为典型的接触性迟发型超敏反应。接触性皮炎是一种由 T 细胞介导的对环境中抗原发生超敏反应的湿疹样皮肤病。引起本病的抗原主要是天然的或合成的有机化合物和金属，如镍、染料、磺胺等药物和有毒植物等，但以毒葛和槲叶毒葛最常见。在美国 50% 接触性皮炎由这两种抗原引起。外来半抗原物质可能与郎格罕细胞（Langerhans Cells）表面分子结合形成新抗原、富含 MHC 分子的郎格罕细胞将抗原加工处理并呈递给 T 细胞。病理

特征为小静脉周围有淋巴细胞浸润包绕，上皮细胞有水疱和坏死，有嗜碱和嗜酸性粒细胞，间隙纤维蛋白沉积，皮肤和上皮水肿。急性皮损表现为红肿和水疱，重症者可有剥脱性皮炎，慢性表现为丘疹和鳞屑。

（三）移植排斥反应

移植排斥反应是迟发型超敏反应的一个典型临床表现。进行同种异体器官或组织移植后，如果供受者双方组织相容性抗原（HLA）不完全相同，会发生排斥反应，最终导致移植物坏死脱落，称为移植排斥反应。为减轻或延缓移植排斥反应，通常在移植术后需大剂量、长期使用免疫抑制剂。

四种类型超敏反应的发生机制各不相同。在临床上，不少患者常常几型超敏反应同时存在，而以某一型为主。例如，SLE患者肾、皮肤等部位的血管炎主要由免疫复合物沉积所致（Ⅲ型），而自身抗体引起的贫血、粒细胞减少症，主要由Ⅱ型超敏反应导致。

超敏反应临床表现复杂多样，同一变应原在不同个体可引起不同类型超敏反应。如青霉素注射可引起过敏性休克（Ⅰ型）、溶血性贫血（Ⅱ型）、药物热（Ⅲ型），局部应用可引起接触性皮炎（Ⅳ型）；故应结合临床病例的具体病情进行综合分析判断。此外，对超敏反应的发生机制和反应规律还需做更深入的研究探讨。四型超敏反应的比较见表11－1。

表11－1　四型超敏反应的比较

型别	参与的分子与细胞	免疫类型	发生机制	常见疾病
Ⅰ型 速发型	IgE、IgG4 肥大细胞 嗜碱性粒细胞	体液免疫	抗原刺激机体产生IgE，IgE结合于肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面；抗原再次进入机体，与细胞表面IgE结合；靶细胞活化，释放生物介质；介质作用于效应器官，致使平滑肌痉挛，小血管扩张，毛细血管通透性增加，腺体分泌增加	过敏性休克 支气管哮喘 过敏性鼻炎 过敏性肠胃炎 荨麻疹
Ⅱ型 细胞毒型	IgG、IgM、IgA 补体 巨噬细胞 NK细胞	体液免疫	抗体与细胞本身或黏附在细胞表面的抗原结合，或抗原抗体复合物吸附在细胞表面；激活补体、调理吞噬和ADCC发挥效应	异型输血反应 新生儿溶血症 免疫性血小板减少症 甲状腺功能亢进 肾小球肾炎
Ⅲ型 免疫复合物型	IgG、IgM、IgA 补体 中性粒细胞 嗜碱性粒细胞 血小板	体液免疫	中等大小可溶性IC沉积于血管基底膜、关节滑膜等处；激活补体；吸引中性粒细胞，释放溶酶体酶；引起血管炎及血管周围炎	血清病 感染后肾小球肾炎 系统性红斑狼疮 类风湿性关节炎 过敏性肺炎
Ⅳ型 迟发型	致敏T细胞 淋巴因子 巨噬细胞	细胞免疫	抗原刺激T细胞致敏；致敏T细胞再次与抗原相遇，产生免疫效应；Th1释放淋巴因子，引起炎症反应；Tc直接杀伤靶细胞	传染性超敏反应 接触性皮炎 移植排斥反应



讨论与思考

1. 以青霉素引起过敏性休克为例，说明Ⅰ型超敏反应的发生机制及防治要点。

2. 病例：张某，女，23岁，主诉"晨僵3个多月，伴腕掌关节痛2个多月"。患者3个多月前无明显诱因出现晨僵，每次持续时间在2 h左右，后自行缓解。2个多月前出现腕、掌指关节痛。查体：腕关节、指关节压痛，双侧指关节对称性关节肿。右手掌指关节处见皮下结节，余无特殊。免疫学检查：血清 IgG 15.3 g/L，IgA 4 470 mg/L，IgM 3 640 mg/L，C3 0.98 g/L，C4 0.24 g/L，RF 360 IU/mL，ANA（－），Anti dsDNA（－），ENA（－），AKA（＋），CCP 110 RU/mL，AAG 829 mg/L，CRP116 mg/L。

请问：此患者为何病？诊断依据是什么？

（袁学杰）

第十二章　免疫学应用

【学习要点】 *人工免疫的概念、类型及特点；人工免疫常用生物制品的特点及应用；常见免疫治疗、诊断方法在临床上的应用。*

免疫学已广泛应用于医学各领域。在临床医学中，免疫学的应用主要包括两个方面，一方面用免疫学理论来阐明许多疾病的发病机制和发展规律，另一方面用免疫学原理和技术来协助人们诊断和防治疾病。本章主要介绍免疫学在疾病预防、诊断和治疗方面的应用。

第一节　免疫预防

机体受某些病原微生物的感染后，可产生特异性的抗体或效应T细胞，获得对该病原微生物的免疫力。免疫预防是通过人工刺激机体产生或直接输入免疫活性物质，来预防疾病的措施，即用人工免疫的方法来预防疾病。根据给机体输入的物质不同，将人工免疫分为主动免疫和被动免疫两类。

一、人工主动免疫

人工主动免疫是用人工接种方法给机体接种疫苗、类毒素等抗原物质，刺激机体产生特异性免疫力的方法。这种免疫力是机体免疫系统受到抗原刺激产生的，故出现较慢，但因有免疫记忆，所以免疫力维持时间较长（数月至数年），多用于传染病的特异性预防。用于人工主动免疫的生物制品有：

（一）疫苗

严格来讲，用细菌制成的抗原性生物制品称为菌苗。用病毒、螺旋体、立克次体和衣原体制成的抗原性生物制品称为疫苗。习惯上人们把以上两类制剂统称为疫苗。疫苗包括死疫苗、减毒活疫苗、自身疫苗及新型疫苗。

1. 死疫苗　死疫苗是选用免疫性强的病原微生物，经人工培养后，用物理或化学的方法将其杀死而制成的制剂，又称灭活疫苗。灭活疫苗不能在人体内繁殖，故接种量大，可引起局部反应及发热等全身症状，且需反复注射2～3次。其优点是稳定、易保存，一般不出现毒力回复突变。常用的死疫苗有流脑、乙脑、伤寒、百日咳、狂犬病、流感、霍乱、钩端螺旋体疫苗等。

2. 减毒活疫苗　减毒活疫苗是用减毒或无毒的病原微生物制备而成。该疫苗无毒性、无致病性，但能在体内增殖，一般只需接种一次。因此其免疫效果较死疫苗好，但减毒活疫苗的安全性不如灭活疫苗，需低温保存，且保存时间短，在体内有毒力回复突变的可能性。

免疫缺陷者及孕妇一般不宜接种减毒活疫苗。常用制剂有卡介苗、麻疹活疫苗、脊髓灰质炎活疫苗等。死疫苗和减毒活疫苗的比较见表 12－1。

表 12－1　死疫苗和减毒活疫苗的比较

区别点	减毒活疫苗	死疫苗
制剂特点	活，无毒或弱毒株	死，强毒株
接种量及次数	较小，1 次	较大，2～3 次
保存及有效期	不易保存，4 ℃数周	易保存，1 年
免疫效果	较好，维持 3～5 年甚至更长时间	较差，维持数月至 2 年

3. 新型疫苗　近年来，随着免疫学、生物化学、分子生物学技术的发展，研制出许多高效、安全且价廉的新型疫苗，现介绍如下几种：①亚单位疫苗：提取病原微生物中有效的抗原成分制备成的疫苗。目前已使用的亚单位疫苗有腺病毒衣壳亚单位疫苗、流感病毒血凝素和神经氨酸酶亚单位疫苗、麻疹亚单位疫苗、乙肝病毒表面抗原制备的乙肝疫苗等。②合成疫苗：将能诱导机体产生保护性免疫的人工合成的抗原肽结合于载体上，再加入佐剂制成的疫苗即为合成疫苗。制备合成疫苗，首先要获得病原微生物中具有保护作用有效组分的氨基酸序列，然后按此序列合成。其优点是一旦合成即可大量生产，且无血源性疫苗传染的危险性。③基因工程疫苗：将病原微生物中编码诱导抗原的基因与载体重组后导入宿主细胞，表达产生大量相应抗原，由此制备的疫苗称为基因工程疫苗，如现用的乙型肝炎病毒疫苗。

（二）类毒素

将细菌外毒素用 0.3%～0.4% 的甲醛处理后，使其失去毒性但仍保留免疫原性，即成类毒素。常用的类毒素有白喉类毒素、破伤风类毒素，这两种类毒素常和百日咳死疫苗混合，制成百白破三联疫苗，用于百日咳、白喉、破伤风的预防。

人工主动免疫时，免疫接种后可能会出现局部红肿、疼痛甚至附近淋巴结肿大，以及发热、头痛、乏力、全身不适等反应。对此只需一般的对症处理或不经处理也可消退。但有时反应严重者可引起Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型超敏反应，这可能与机体生理因素、免疫功能状态有关。在实际工作中应加以注意。

二、人工被动免疫

人工被动免疫是给机体输入含有特异性抗体的免疫血清、细胞因子等，使其直接获得特异性免疫力的方法。故形成的免疫力快，但维持时间短，一般 2～3 周，临床上多用于治疗或紧急预防。因人工被动免疫是被动接受其他个体或动物的免疫效应物质，而并非自己产生，故有可能引起超敏反应。用于人工被动免疫的生物制品主要有：

1. 抗毒素　是用类毒素多次免疫动物制备的免疫血清，具有中和外毒素的作用。一般常用类毒素免疫健康马，待马体内产生大量抗毒素后，采血分离血清，再纯化精制而成。抗毒素主要用于治疗或紧急预防外毒素所致疾病。抗毒素主要是用抗原免疫动物而产生的，故抗毒素具有双重性，其对人体来说既是抗原又是抗体，反复使用可引起超敏反应。常用的有破伤风抗毒素、白喉抗毒素、肉毒抗毒素及气性坏疽多价抗毒素等。

2. 正常人丙种球蛋白制剂　它是从大量混合血浆或胎盘血中分离制成的免疫球蛋白浓缩剂。前者称为血清丙种球蛋白制剂，后者称为胎盘丙种球蛋白制剂，主要用于预防传染性

肝炎、麻疹、脊髓灰质炎等病毒性疾病。

3. 单克隆抗体制剂　单克隆抗体是通过杂交瘤技术生产的第二代抗体。例如，将抗瘤药物、放射性核素及毒素等细胞毒性物质，与特异性抗肿瘤单抗偶联成“生物导弹”，可特异性杀伤肿瘤细胞。

4. 基因工程抗体制剂　基因工程抗体是在基因水平上对抗体分子进行切割、拼接或修饰，甚至人工合成目的基因导入宿主菌进行表达。如嵌合抗体、人源化抗体、小分子抗体等，它们具有分子小、穿透力强、免疫原性低、容易进入局部组织等优点。

5. 细胞因子制剂　如 IFN－γ、IFN－α、IL－2、GM－CSF 等为新型的免疫治疗剂。

此外，在应用人工被动免疫制剂时还应注意以下事项：

（1）防止超敏反应：如使用动物血清制品前，应询问过敏史，并做皮肤实验，阳性者采用脱敏疗法。

（2）不滥用丙种球蛋白：多次注射此类物质，可引起超敏反应。

人工被动免疫和人工主动免疫的比较见表 12－2。

表 12－2　人工主动免疫和人工被动免疫的比较

比较项目	人工主动免疫	人工被动免疫
接种/输入的物质	抗原（疫苗、类毒素等）	抗体等免疫效应物质
免疫产生的时间	慢，1～4 周	快，立即生效
免疫维持的时间	较长，半年至数年	较短，2～3 周
主要用途	疾病的特异性预防	疾病的治疗或紧急预防

三、计划免疫

计划免疫是指根据某些特定传染病的疫情监测和人群免疫状况分析结果，按照科学的免疫程序，有计划地进行人群接种，使人体获得对这些传染病的免疫力，从而达到控制及消灭相应传染病的目的。目前，我国推荐的儿童免疫程序见表 12－3。

表 12－3　我国推荐的儿童免疫程序

年龄	接种疫苗	可预防的传染病
出生 24 h 内	乙型肝炎疫苗（1） 卡介苗	乙型病毒性肝炎 结核病
1 月龄	乙型肝炎疫苗（2）	乙型病毒性肝炎
2 月龄	脊髓灰质炎糖丸（1）	脊髓灰质炎（小儿麻痹）
3 月龄	脊髓灰质炎糖丸（2） 百白破疫苗（1）	脊髓灰质炎（小儿麻痹） 百日咳、白喉、破伤风
4 月龄	脊髓灰质炎糖丸（3） 百白破疫苗（2）	脊髓灰质炎（小儿麻痹） 百日咳、白喉、破伤风
5 月龄	百白破疫苗（3）	百日咳、白喉、破伤风
6 月龄	乙型肝炎疫苗（3）	乙型病毒性肝炎

续表

年龄	接种疫苗	可预防的传染病
8 月龄	麻疹疫苗	麻疹
1.5～2 岁	百白破疫苗（加强） 脊髓灰质炎糖丸（部分地区）	百日咳、白喉、破伤风 脊髓灰质炎（小儿麻痹）
4 岁	脊髓灰质炎疫苗（加强）	脊髓灰质炎（小儿麻痹）
7 岁	麻疹疫苗（加强）	麻疹
	白破二联疫苗（加强）	白喉、破伤风
12 岁	卡介苗（加强，农村）	结核病

注：（1）即第 1 针；（2）即第二针；（3）即第三针。

第二节　免疫学治疗

免疫学治疗是指利用免疫学原理，针对疾病的发生机制，人为地调整机体的免疫功能，以达到治疗目的所采取的措施。免疫治疗包括人工被动免疫、过继免疫、免疫增强剂和免疫抑制剂的应用等。这些疗法不仅应用于感染性疾病，也用于免疫缺陷病、自身免疫性疾病及肿瘤等有关疾病的治疗。人工被动免疫前面已有叙述。

一、过继免疫治疗

过继免疫治疗是指给患者转输在体内可以继续扩增的效应细胞等的一种方法。如给免疫缺陷病患者转输骨髓细胞；给肿瘤患者输入体外激活扩增的特异性肿瘤浸润淋巴细胞或非特异的 LAK 细胞等。

二、免疫增强剂

免疫增强剂是增强和调节机体免疫功能的制剂，其作用常表现为对正常的免疫功能不产生影响，而对异常的免疫功能起调节作用。免疫增强剂种类繁多，包括左旋咪唑、卡介苗、短小棒状杆菌、多糖类物质（如黄芪、人参及枸杞子等）及重组细胞因子等。

（一）免疫因子

免疫因子种类繁多，目前已在临床应用的有 IFN、IL－2、胸腺素、转移因子等。它们主要用于病毒感染性疾病、免疫缺陷病、自身免疫性疾病和肿瘤的免疫治疗。

（二）微生物制剂

常用的有卡介苗和短小棒状杆菌。

1. 卡介苗　减毒的结核分枝杆菌活疫苗，具有很强的非特异性免疫刺激作用。卡介苗可活化巨噬细胞，促进 IL－1、IL－2、IL－4、TNF 等多种细胞因子的产生，增强 NK 细胞和 T 细胞的活性。卡介苗目前已用于多种肿瘤的免疫治疗。

2. 短小棒状杆菌　短小棒状杆菌可以非特异性地增强机体免疫功能，其作用方式主要是活化巨噬细胞，促进 IL－1、IL－12 等细胞因子的产生。局部注射治疗黑色素瘤等有一定

的临床疗效。

（三）化学合成药物

一些化学合成药物具有明显的免疫刺激作用，能通过不同方式增强机体的免疫功能。例如左旋咪唑，该药物能激活吞噬细胞功能，促进T细胞产生IL－2等细胞因子，增强NK细胞活性等。

（四）中药制剂

许多药用植物具有不同程度的免疫刺激作用，可用于肿瘤辅助治疗，如茯苓多糖、黄芪多糖、人参多糖等。

三、免疫抑制剂

免疫抑制剂是一类能抑制机体免疫功能的制剂，常用于治疗某些免疫性疾病和预防移植排斥反应。

（一）化学合成制剂

用于免疫抑制治疗的化学合成药物主要是抗肿瘤药物和激素。

1. 硫唑嘌呤　属嘌呤类抗代谢药物，能抑制DNA、RAN和蛋白质的合成，对细胞免疫及体液免疫均有抑制作用，临床用于预防移植排斥反应和自身免疫性疾病的治疗。

2. 环磷酰胺　属烷化剂，能抑制DNA复制与蛋白质合成，处于增殖、分化阶段的T、B细胞对烷化剂的作用较敏感，从而使细胞免疫和体液免疫均受抑制。

3. 糖皮质激素　可抑制巨噬细胞的趋化作用，阻止巨噬细胞摄取和处理抗原，阻止IL－1、IL－2的释放，干扰Tc细胞攻击和杀伤靶细胞，临床多用于超敏反应性疾病和某些自身免疫性疾病的治疗，以及移植排斥反应的预防。

（二）抗淋巴细胞丙种球蛋白和抗胸腺细胞球蛋白

它们分别是将人外周血或胸导管淋巴细胞作为抗原免疫动物而获得，具有较强的免疫抑制作用，用于抗移植排斥反应。

（三）单克隆抗体

1. 抗细胞表面分子单克隆抗体　如抗CD3、抗CD4单克隆抗体，目前试用于预防移植排斥反应，治疗类风湿性关节炎。

2. 抗细胞因子单克隆抗体　如抗IL－1单克隆抗体，可中和体液中的IL－1，用于治疗类风湿性关节炎等慢性炎症性疾病。

（四）中草药

多种中草药具有免疫抑制作用，如雷公藤、大黄等。

第三节　免疫学诊断

免疫学诊断是根据免疫学理论设计实验方法，用于免疫相关疾病的诊断、病情监测及疗效评价等。近年来随着免疫监测技术的发展，免疫学诊断的应用已从最初的传染病的诊断扩展到肿瘤、超敏反应性疾病、自身免疫性疾病的诊断，以及微量蛋白质、激素和药物的测定。

一、抗原抗体的检测

抗原抗体检测技术的基本原理是抗原和抗体在体外特异性结合后出现肉眼可见或借助仪

器可检测出的反应现象。试验时既可用已知抗体检测标本中有无相应抗原，也可用已知抗原检测标本中有无相应抗体。

（一）抗原抗体反应的特点

1. 特异性 一种抗原一般仅能与由它刺激所产生的相应抗体结合的专一性即为特异性。抗原抗体的结合实质上是抗原决定基与抗体可变区中抗原结合部位之间的结合。由于两者在化学结构和空间构型上呈互补性，所以抗原与抗体的结合具有高度的特异性。但较大分子的蛋白质常含有多种抗原决定基。如果两种不同的抗原分子上有相同的抗原决定基，那么这两种抗原就可与相应的抗血清发生交叉反应。

2. 可逆性 抗原与抗体的结合虽有高度特异性和相对稳定性，但只是表面的结合，结合后的抗原和抗体，本身的结构和生物学活性都没有受到破坏，而且这种结合是可逆的。在一定条件下，两者可解离。解离的程度取决于结合的强度。由于解离后的抗原和抗体仍保持原有的抗原特性和抗体活性，故可通过解离抗原抗体复合物的方法来提取、纯化抗原或抗体。

3. 适当浓度的比例 抗原一般具有多个决定基，是多价的，而抗体一般是二价的。只是在一定浓度范围内，两者比例合适时，其结合价相互饱和，相互联结成巨大网络状聚集体，才形成可见的复合物。如比例不当，无论是哪一方过多或是过少，由于其结合价不能相互饱和，就只能形成较小的、不易观察到的复合物。

4. 阶段性 抗原与抗体的结合可以分为两个阶段：第一阶段是抗原与抗体的特异性结合阶段，这一阶段的反应快，只需几秒或几分钟即可完成，但不呈现肉眼可见的反应。第二阶段是抗原与抗体结合的可见反应阶段。当抗原与抗体发生特异性结合后，在电解质、温度、pH 值、补体等条件影响下，呈现凝集、沉淀、溶解、补体结合等可见反应，这一阶段的反应较慢，常需几分钟、几小时甚至几天。以上特异性结合和可见反应两个阶段往往不能严格分开。

（二）影响抗原抗体反应的因素

抗原抗体反应受以下因素的影响：

1. 电解质 抗原和抗体有对应的极性基团，能相互吸附并由亲水性变为疏水性。电解质的存在使抗原抗体复合物失去电荷而凝聚，出现可见反应。故免疫学试验中多采用生理盐水稀释抗原或抗体。

2. 酸碱度 最适 pH 值是 6 ~ 8。超出此范围可影响抗原、抗体的理化性状，出现假阳性或假阴性。

3. 温度 适当的温度可增加抗原与抗体分子碰撞的机会，加快二者结合的速度。抗体抗原反应的最适宜温度为 37 ℃。

此外，适当振荡或搅拌也可促进抗原、抗体分子的接触，提高结合速度。

（三）抗原抗体反应的基本检测方法

由于抗原的性质、抗原抗体结合反应的现象及参与反应的成分等不同，传统的抗原抗体反应分为凝集反应、沉淀反应、补体参与的反应、中和反应等。随着免疫学技术的不断发展，特异、敏感、快速、简便、自动化的检测方法不断涌现。现在临床上除保留少数传统方法外，多采用各种免疫标记技术及自动化仪器进行抗原抗体监测。

1. 凝集反应 颗粒性抗原（如细菌、红细胞等）与相应抗体结合后形成肉眼可见的凝集团块，此类反应称为凝集反应。凝集反应可分为直接凝集反应、间接凝集反应等。

（1）直接凝集反应：将颗粒性抗原（如细菌或红细胞等）与相应抗体直接反应，出现细菌凝集或红细胞凝集现象。常用方法有：①玻片凝集反应：属于定性试验，是用已知抗体检测未知抗原，如ABO血型鉴定、细菌鉴定等。②试管凝集反应：用已知抗原测定被检血清中有无抗体及其相对含量，如诊断伤寒、副伤寒的肥达试验等。

（2）间接凝集反应：将可溶性抗原先吸附于一种与免疫无关的颗粒状载体表面，成为致敏颗粒，再与相应抗体反应出现的凝集现象。常用的载体为人O型血红细胞、绵羊红细胞、乳胶颗粒、药用炭颗粒等。常用的方法有：①间接凝集试验：用已知抗原（或抗体）吸附于载体再去检测未知抗体（或抗原），如检测病原微生物及相关抗体、抗核抗体等（图

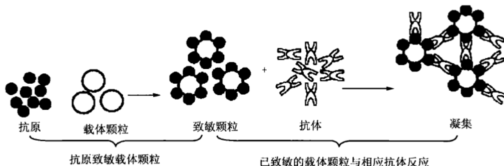


图12-1　间接凝集试验

12-1）。②间接凝集抑制试验：先将可溶性抗原与相应抗体作用，然后再加入抗原致敏颗粒（即吸附相同可溶性抗原的乳胶颗粒），如果抗体已被可溶性抗原结合，则致敏颗粒不发生凝集现象，如乳胶妊娠诊断试验，可检测尿液中绒毛膜促性腺激素，从而协助妊娠诊断（图12-2）。③协同凝集试验：即用带有SPA的金黄色葡萄球菌作为IgG抗体的载体，以检测相应抗原。该试验可用于细菌的快速鉴定与分型。

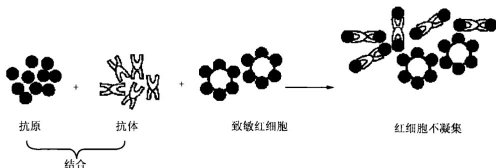


图12-2　间接凝集抑制试验

2. 沉淀反应　可溶性抗原（如细菌培养滤液、外毒素、组织浸出液和血清蛋白等）与相应抗体结合，在一定条件（适量的电解质、合适的酸碱度和温度）下，形成肉眼可见的沉淀物，此类反应称为沉淀反应。沉淀反应多用半固体琼脂凝胶作为介质进行琼脂扩散或免疫扩散。即可溶性抗原与抗体在凝胶中扩散，在比例合适处相遇时形成可见的白色沉淀。常用的有单向琼脂扩散试验、双向琼脂扩散试验、免疫比浊法等。①单向琼脂扩散试验：将一定量已知抗体混于琼脂凝胶中制成琼脂板，在适当位置打孔后将抗原加入孔中扩散。抗原在

扩散过程中与凝胶中的抗体相遇、在比例合适的情况下，形成以抗原孔为中心的沉淀环，环的直径与抗原含量呈正相关。取已知量抗原绘制标准曲线，可根据所形成沉淀环的直径，从

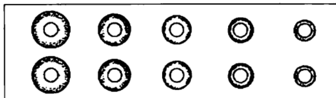


图 12－3 单向琼脂扩散试验结果

标准曲线中查出待检标本的抗原含量（图 12－3）。②双向琼脂扩散试验：将抗原与抗体分别加于琼脂凝胶的小孔中，二者自由向四周扩散，在相遇处形成沉淀线。若反应体系中含两种以上抗原－抗体系统，则小孔间可出现两条以上沉淀线。本法常用于抗原或抗体的定性检测、组成和两种抗原的相关性分析。③免疫比浊法：免疫比浊法的基本原理是抗原与相应抗体在液相中迅速结合成复合物，形成一定浊度，并能引起光散射。在抗体浓度固定的条件下，复合物的量及浊度随抗原量的增加而增加，因此通过测定浊度或光散射强度等的变化可推算出样品中抗原的含量。该技术具有快速、准确、敏感度高、稳定性好等特点，已广泛应用于各种蛋白质成分、半免疫原性药物、酶的活性、激素、肿瘤抗原、凝血因子等的鉴定。

3. 免疫标记技术 免疫标记技术是用荧光素、酶、放射性核素、胶体金等标记物，标记抗体或抗原进行的抗原抗体反应，是目前应用最为广泛的免疫学检测技术。标记物与抗体或抗原连接后并不改变后者的免疫特性。该技术具有灵敏度高、特异性强、快速，可定性、定量、定位等优点，是近年来发展较快、应用较广的一类免疫学检测技术。

（1）免疫荧光技术：此法是用荧光素与抗体连接成荧光抗体，再与待检标本中抗原反应，置荧光显微镜下观察。抗原抗体复合物散发荧光，借此鉴定或定位标本中的抗原，常用于各种病原微生物的快速检查，以及组织切片中特异性抗原的检测，有直接法和间接法两种。①直接法：用于检测抗原，将荧光抗体直接加至标本上（组织切片、涂片、印片），30 min后冲洗去除未结合游离的荧光抗体，干后镜检。此法优点是特异性高、快速。其缺点是每检测一种抗原，就必须制备一种相应的特异性荧光抗体。②间接法：可用于检测抗原或抗体，先将特异性抗体加至标本片上充分作用，洗涤去除未结合的抗体，然后再加荧光素标记的抗人免疫球蛋白与其充分作用，洗涤后荧光显微镜检查。镜下如见荧光，则表明标本上有抗原－抗体－荧光抗体复合物存在。此法优点是制备一种荧光抗体，可用于多种抗原抗体系统的检测。

（2）酶免疫测定法：又称酶免疫技术，是将抗原抗体反应的特异性与酶催化作用的高效性相结合，通过酶作用于底物后的显色反应判定结果。可用目测定性，也可用酶标测定仪测定光密度（OD）值以反映抗原含量，灵敏度可达每毫升纳克甚至皮克水平。常用于标记的酶有辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等。常用的方法有酶联免疫吸附试验（ELISA 法）。先将抗体（或抗原）与酶蛋白分子结合，形成酶标抗体（或抗原），该结合物具有免疫学活性和酶活性。检测时，将已知抗原或抗体吸附于固相载体上；然后，加入待测标本及酶标抗体（或抗原）；最后加入酶的底物进行显色。根据酶分解底物后显色深浅不同，可反映检测标本中抗原或抗体的含量。ELISA 法的操作方法很多，以下简单介绍几种基本方法。①双抗体夹心法：用于检查特异性抗原。将已知抗体包被固相，加入待检标本，标本中若含有相应抗

原即与固相表面的抗体结合，洗涤去除未结合成分，加入该抗原特异的酶标记抗体，洗去未结合的酶标记抗体，加底物后显色。若标本中无相应抗原，固相表面即无抗原结合，加入的酶标记抗体则不能结合于固相并被洗涤去除，当加入无色底物后，因无酶催化故不显色。②间接法：用于检查特异性抗体。用已知抗原包被固相，加入待检血清标本，清洗后加入酶标记的抗抗体，再次清洗后加底物及显色剂观察显色反应。

ELISA 法敏感性高、操作简便，配套仪器设备的发展使操作程序规范化和自动化，并进一步提高了稳定性，被广泛用于检测多种病原体抗原或抗体、血液及其他体液中微量蛋白成分、细胞因子等（图 12－4）。

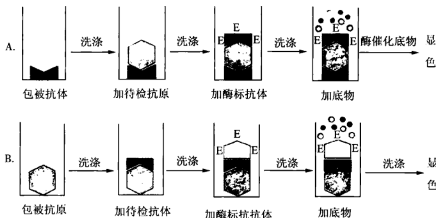


图 12－4　ELISA 法

A. 双抗体夹心法　B. 间接法

（3）放射免疫测定法：是用放射性核素标记抗原或抗体进行免疫学检测。它将放射性核素具有的高敏感度和抗原－抗体反应的特异性相结合，使检测的灵敏度达皮克（pg）水平。该法常用于测定微量物质，如胰岛素、生长激素、甲状腺素、黄体酮等激素，以及吗啡、地高辛等药物。

二、免疫细胞及其功能测定

免疫细胞及其功能检测包括免疫细胞的计数、鉴定及某些细胞因子的检测，检测目的在于评估机体免疫状态，辅助诊断某些疾病和观察临床治疗效果。

（一）T 细胞及其亚群检测

目前多采用荧光免疫法，通过检测 T 细胞表面的 CD 抗原来了解外周血 T 细胞及其亚群的百分率。方法为用抗 CD3、CD4、CD8 单克隆抗体分别与已分离的外周血单个核细胞作用。再加入荧光素标记的兔抗鼠 IgG（第二抗体）进行间接免疫荧光染色。在荧光显微镜下计数 100～200 个淋巴细胞，计算出阳性细胞的百分率。

（二）淋巴细胞转化试验

T 细胞在体外能被非特异性丝裂原（植物血凝素等）激活，从而转化为体积较大的淋巴母细胞，显微镜下可观察其形态并计算淋巴细胞转化率。由于转化过程中 DNA、RNA 和蛋白质的合成增加，因此也可用氚标记的胸腺嘧啶核苷掺入法，通过测定细胞内放射性核素相对含量来计算淋巴细胞转化率。

（三）B 细胞检测

采用免疫荧光技术直接法，通过检测 smIg 来了解 B 细胞的数量。将荧光标记的兔抗人免疫球蛋白与已分离的人外周血单个核细胞作用，荧光显微镜下观察，发出荧光的细胞即为 B 细胞。

（四）细胞因子检测

常用方法有：①生物活性检测法：其基本原理为某些细胞的增殖有赖于细胞因子的存在，细胞增殖与细胞因子的量呈正相关，选择相应的细胞株，加入样品后根据细胞增殖水平可确定样品中细胞因子的含量。②免疫学检测法：采用 ELISA 法，用抗细胞因子单克隆抗体检测相应的细胞因子。③分子生物学检测法：即采用核酸杂交技术检测某种细胞因子 mRNA的存在相表达，此法敏感性高，特异性强，可用于多种细胞因子的检测。



讨论与思考

1. 新型疫苗与灭活疫苗和减毒活疫苗相比，其优点是什么？
2. 普通感冒应用正常人丙种球蛋白制剂是否有效？为什么？
3. 在临床上，抗原抗体的检测，主要用于哪些领域？

（王　岚）

第二篇　医学微生物学

第十三章　医学微生物学概述

【学习要点】 微生物的概念、特点与分类；微生物和人类的关系；微生物研究的内容；微生物各发展阶段的代表人物对人类的贡献。

第一节　微生物的概念、分类及与人类的关系

一、微生物的概念

微生物是一群个体微小、结构简单、种类多、分布广、繁殖快，且肉眼看不见，必须借助光学显微镜或电子显微镜放大几百倍、几千倍甚至几万倍才能看到的微小生物。

二、微生物的分类

微生物按其结构与组成等，可将其分为三大类。

1. 非细胞型微生物　体积微小，无细胞结构，能通过滤菌器，由单一核酸（DNA 或 RNA）和蛋白质外壳组成，缺乏酶系统，必须在活细胞内才能增殖，如病毒。

2. 原核细胞型微生物　仅有原始核，无核膜和核仁，缺乏完整的细胞器。这类微生物比较多，包括细菌、放线菌、支原体、衣原体、立克次体和螺旋体。

3. 真核细胞型微生物　细胞核分化程度较高，有典型的核结构，如核膜、核仁和染色体，胞质内有多种完整的细胞器，如内质网、线粒体、核糖体等。真菌属此类微生物。

三、微生物和人类的关系

微生物在自然界分布极为广泛，江河、湖海、土壤、空气等中均有。在人和动植物体表及其与外界相通的腔道中也存在大量的微生物。绝大多数微生物对人类是有益的，有些甚至是必需的。在自然界物质循环中离不开微生物的代谢活动。例如，土壤中的微生物能将动植物的有机物转化为无机物，固氮菌能固定空气中的游离氮，以供植物生长需要，而植物正是人与动物的主要营养来源，没有微生物，人类和动物将难以生存；在农业方面，利用微生物制造菌肥、植物生长激素，杀灭害虫等；在工业方面，微生物用于食品、酿造、化工、石

油、工业废物处理等；在医药方面，利用微生物来生产抗生素、维生素、辅酶、ATP 等。微生物在基因工程技术中也广泛应用，如用大肠杆菌等作为基因载体来生产人类需要的多种生物制剂，乙肝疫苗、胰岛素等。但是，也有少数微生物可引起人或动植物的疾病，这些具有致病性的微生物称为病原微生物。研究病原微生物的生物学性状、致病性与免疫性及诊断与防治的学科称病原微生物学。学习的目的在于掌握和运用微生物学的基本理论、基本技能，控制和消灭相关疾病，为学习临床医学及临床护理打下坚实基础。

第二节　医学微生物学的发展与现状

医学微生物学是微生物学的一个分支。它的发展经历了漫长的历史过程，古代人虽然未观察到微生物，但早已凭感性认识将微生物知识用于工农业生产和疾病的防治中，如酿酒、制醋等。在长期的抗传染病的斗争中，人们不断去研究、去认识。认为传染病是不洁空气所造成的，公元前 459～前 377 提出了瘴气学说；16 世纪，人们发现传染病是经接触、媒介、空气三种方式传播的，12 世纪，北宋末年刘真人提出肺痨病是由小虫引起；明隆庆年间（1567～1572）发现人痘能预防天花，当时虽无条件真正看到病原微生物，但有些观点是符合今天流行病学规律的。

1676 年，荷兰人吕文虎克（Leeuwenhoek）自磨镜片创造了世界上第一架（放大约 250 倍）原始显微镜，他从自然污水、牙垢和粪便等材料中观察到各种微生物，并描述了基本形态，对微生物的客观存在提供了直接依据，揭开了微生物学时代的序幕。1861 年，法国科学家巴斯德（Pasteur）的曲颈瓶实验证实酿酒中的发酵与腐败均是微生物引起的，并创立了巴氏消毒法，此法沿用至今。同期德国学者郭霍（Koch）创用固体培养基从环境和患者排泄物中分离出各种细菌纯种，并感染动物重新分离纯培养成功，进一步创建了细菌染色法。到 1900 年，危害人类的传染病病原体炭疽杆菌、结核杆菌、霍乱弧菌、白喉杆菌、伤寒杆菌、脑膜炎球菌、破伤风杆菌、鼠疫杆菌、痢疾杆菌等先后分离出来。因此，巴斯德与郭霍是微生物学和病原微生物学的奠基人。

1892 年，俄国学者伊凡诺夫斯基在研究烟草花叶病时发现了烟草花叶病病毒。与此同时，德国 Loftier 发现牛口蹄疫病毒。1915 年，英国 Twort 发现了细菌病毒，即噬菌体。19 世纪 40 年代电子显微镜问世后，病毒的研究有了很大发展。1971 年，美国Diener发现了比病毒结构更简单的无蛋白质外壳的环状 RNA 分子，即类病毒。一种感染性蛋白称为朊病毒的传染因子相继被发现。后来，在研究类病毒过程中又发现某些植物病害的拟病毒。1983 年，国际会议将这些微生物统称为亚病毒。

半个世纪以来，随着细胞生物学、分子生物学、分子遗传学、医学免疫学及其他基础学科的发展，以及与医学微生物学相关的计算机技术、各种生物学技术等的飞速发展，极大地推动了医学微生物学的发展，如组织细胞培养、微生物自动化分析、气相与液相色谱、免疫标记、核酸杂交、单克隆抗体等技术的创建与改进，对病原微生物形态结构的研究，已突破亚显微结构水平，可以在分子水平上探讨基因结构的功能、致病的物质基础。自动化、微机化、微量化的快速诊断方法的迅速崛起，使人们对病原微生物的活动规律有了更深入的认识。在此基础上，新的病原微生物不断被发现，1976 年，从肺炎患者标本中分离出军团菌，1983 年，从慢性胃炎患者活检标本中分离出幽门螺杆菌；1992 年自印度的霍乱流行中分离出非 O1 群霍乱弧菌 O139 菌株；1974 年，从莱姆病（Lyme disease）患者分离出伯氏疏螺旋

体；1986 年，自我国台湾分离出肺炎衣原体；1981 年首先在美国发现人类免疫缺陷病毒（HIV），即艾滋病（AIDS）的病原体。

一直以来，我国在医学微生物学的研究方面也在不断进展中。例如，较早地消灭了天花，有效地控制了鼠疫、白喉、麻疹、脊髓灰质炎、结核、霍乱等传染病。近年来发展更快，在肝炎病毒、流行性出血热病毒的研究上，基因工程疫苗、干扰素、抗生素、维生素、菌体制剂、白细胞介素、胰岛素、生长激素等生物制品的生产应用已步入专业研究的先进行列。



讨论与思考

列出病原微生物分型、种类及名称。

（杨荣跃）

第十四章　细菌的形态与结构

【学习要点】 细菌的形态和基本结构；细菌细胞壁的结构与功能；细菌的特殊结构与功能。

细菌（bacterium）是一类具有细胞壁的单细胞原核细胞型微生物。在适宜的条件下，具有相对稳定的形态和结构。了解细菌的形态和结构，对于鉴别细菌、诊断和预防疾病，以及研究细菌的生理功能、致病机制和免疫性等具有重大意义。

第一节　细菌的大小与形态

一、细菌大小

细菌个体微小，需用显微镜放大数百乃至上千倍才能看到。通常以微米（μm）作为测量单位。细菌种类不同，大小差异很大。多数球菌的直径为1.0 μm左右，中等大小的杆菌长2.0～3.0 μm，宽0.3～0.5 μm。

二、细菌形态

细菌按其基本形态可分为球菌、杆菌和螺形菌。球菌根据其分裂方向和分裂后排列方式的不同可分为：双球菌、链球菌、葡萄球菌、四联球菌和八叠球菌等。杆菌的种类很多，其长短粗细差别很大。螺形菌根据其弯曲数目不同可分为弧菌和螺菌（图14－1）。

第二节　细菌的结构

细菌的结构包括所有细菌都具有的基本结构和某些细菌所特有的特殊结构。基本结构由外向内依次为细胞壁、细胞膜、细胞质和核质，特殊结构包括荚膜、鞭毛、菌毛和芽胞（图14－2）。

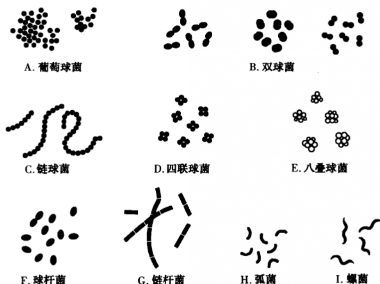


图 14－1　细菌的基本形态

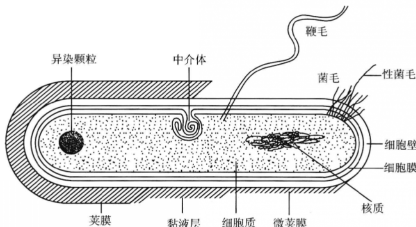


图 14－2　细菌结构

一、细菌的基本结构

（一）细胞壁

细胞壁是包被于细菌细胞膜外的一层坚韧而富有弹性的复杂结构，其厚度为10～80 nm。光学显微镜下不易看到，经膜壁分离，特殊染色才可见。细菌细胞壁化学组成比较复杂，经革兰染色可将细菌分为革兰阳性（G^+）菌和革兰阴性（G^-）菌。两类细菌细胞壁组成有很大差异。

1. G^+菌细胞壁的组成　G^+菌细胞壁是由肽聚糖（peptidoglycan）和穿插于其内的磷壁酸（teichoic acid）组成。

（1）肽聚糖：是构成细菌细胞壁的共有成分，为原核生物细胞所特有。G^+菌细胞壁内肽聚糖含量高，层数多（可达15~50层），质地致密坚固，是具有高机械强度的网格状结构。肽聚糖由三部分组成：①聚糖骨架：由N－乙酰葡萄糖胺和N－乙酰胞壁酸交替排列，经β－1，4糖苷键连接而成。②四肽侧链：不同种类细菌的四肽侧链不尽相同，如金黄色葡萄球菌由L－丙氨酸、D－谷氨酸、L－赖氨酸、D－丙氨酸依次组成，连接在聚糖骨架的胞壁酸分子上。③五肽交联桥：由5个甘氨酸组成，将两个相邻的四肽侧链连在一起，一端与四肽侧链的第三位氨基酸相连，另一端与相邻四肽侧链的第四位氨基酸相连，从而构成了坚韧的三维网格状结构（图14－3左图）。G^+菌一般对青霉素、溶菌酶敏感。溶菌酶能破坏肽聚糖中N－乙酰葡萄糖胺与N－乙酰胞壁酸之间的β－1，4糖苷键。在细胞壁合成的过程中，青霉素能抑制五肽交联桥与四肽侧链末端的D－丙氨酸之间的连接，从而破坏肽聚糖骨架，干扰细胞壁的合成导致细菌死亡。人与动物无细胞壁和肽聚糖结构，故这类药物可以选择性地作用于细菌，而对人和动物无毒性作用。

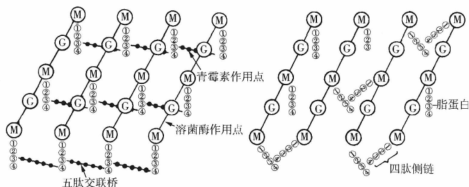


图14－3 细菌细胞壁肽聚糖结构

M：N－乙酰胞壁酸 G：N－乙酰葡萄糖胺 ①：L－丙氨酸 ②：D－谷氨酸
③：L－赖氨酸或二氨基庚乙酸（DAP） ④：D－丙氨酸 —●—：甘氨酸

（2）磷壁酸：是G^+菌细胞壁中特有成分，根据其结合部位不同可分为壁磷壁酸和膜磷壁酸。壁磷壁酸结合在聚糖骨架的N－乙酰胞壁酸分子上，横贯肽聚糖层延伸至细胞壁外；膜磷壁酸结合在细胞膜的磷脂上，横贯肽聚糖层延伸至细胞壁外（图14－4）。

2. G^-菌细胞壁的组成 G^-菌细胞壁组成比较复杂，由肽聚糖和外膜组成。外膜又包括脂蛋白、脂质双层、脂多糖等成分（图14－5）。

（1）肽聚糖：G^-菌细胞壁内的肽聚糖含量较少（仅1~3层），结构疏松，不含磷壁酸。其结构除聚糖骨架和G^+菌相同外，其他成分有较大差异。例如，大肠杆菌的肽聚糖中四肽侧链第三位氨基酸由二氨基庚二酸（DAP）取代L－赖氨酸，也无五肽交联桥结构，直接由四肽侧链第三位的DAP和相邻四肽侧链上第四位的D－丙氨酸直接连接，构成了疏松的二维平面结构（图14－3右图）。由于G^-菌细胞壁中肽聚糖的含量低，又有外膜的保护作用，故对青霉素、溶菌酶不敏感。

（2）脂蛋白：由脂质和蛋白质组成，位于肽聚糖和脂质双层之间，蛋白质部分结合在肽聚糖的四肽侧链上，脂质部分插入脂质双层，起着稳定、固定外膜的作用。

（3）脂质双层：是G^-菌细胞壁特有的成分，其结构类似细胞膜，和细菌物质交换有

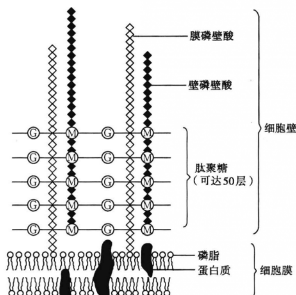


图 14－4　革兰阳性菌细胞壁中磷壁酸结构

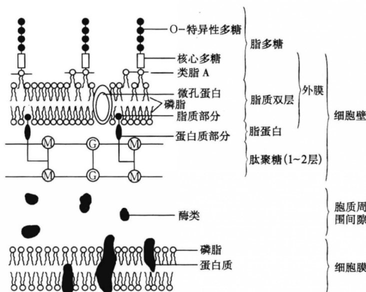


图 14－5　革兰阴性菌细胞壁结构

关。脂质双层还具有阻止抗生素分子透过等作用。

（4）脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）：由脂质和多糖组成的，伸出细胞表面的一种特殊结构。是 G^- 菌的内毒素，由三部分组成：①类脂 A：是内毒素的毒性中心，无种属特异性，由内毒素引起的毒性作用大致相同。②核心多糖：位于类脂 A 的外侧，具有细菌属特异性。③特异性多糖（O 抗原）：位于最外层，由多个寡糖重复单位组成多糖链，构成菌体

的O抗原，决定了细菌种和型特异性，可用于鉴别细菌。

3. 细胞壁的功能 维持细菌固有形态，抵抗低渗环境；参与细菌内外物质交换；决定了菌体的抗原性；与细菌致病性有关，如G^-菌细胞壁上的脂多糖具有内毒素作用。

（二）细胞膜

细胞膜是位于细胞壁内侧，紧密包绕着细胞质的一层弹性半渗透性生物膜。细胞膜的主要功能有：①具有选择性通透作用，参与细菌内外物质交换。②细胞膜上有丰富的酶类（呼吸酶、胞外水解酶和合成酶等），与细菌呼吸、能量产生、储存和利用及某些菌体成分的合成有关。③形成中介体，中介体是细胞膜内陷、折叠形成的囊状结构，扩大了细胞膜的表面积，增加了膜上酶的含量，与细菌的呼吸和分裂等有关。

（三）细胞质

细胞质是由细胞膜包裹的溶胶状物质，其基本成分是水、蛋白质、脂类、核酸及少量的糖和无机盐，是细菌进行新陈代谢的主要场所。胞质内RNA含量高，使细菌具有很强的嗜碱性，易被碱性染料着色。细胞质内还有一些重要的结构。

1. 核糖体 由RNA和蛋白质组成，又称为核蛋白体。每个细菌胞质内有数万个核糖体，其沉降系数为70 S，由30 S和50 S两个亚基组成。当mRNA将其连成多聚核糖体时，就成为蛋白质的合成场所。

链霉素能与30 S小亚基结合，红霉素能与50 S大亚基结合，干扰菌体蛋白质的合成而导致细菌死亡。但真核细胞核糖体沉降系数为80 S，由40 S和60 S组成，链霉素和红霉素等药物可以选择性地作用于细菌而对人体细胞无影响。

2. 质粒 是存在于细菌染色体以外的遗传物质，为双股环状闭合DNA。质粒携带的基因是细菌生命的非必需基因，但控制了细菌某些特定的遗传性状，如R质粒、F质粒、Col质粒，分别决定了细菌的耐药性、性菌毛和产大肠杆菌素。质粒具有自我复制、传给子代的功能，质粒也可通过接合等方式在细菌间传递。R质粒在细菌间的转移，是耐药性细菌增多的一个重要原因。质粒在基因工程中最常用作基因的运载体。

3. 胞质颗粒 多数为细菌所贮存的营养物质颗粒，包括多糖、脂类、多聚偏磷酸盐等。在白喉棒状杆菌、鼠疫杆菌等细菌内常见有储藏磷酸高能键的多聚偏磷酸盐，称为迂回体。其嗜碱性强，用特殊染色法可染成与菌体其他部位不同的颜色，又称为异染颗粒，有助于细菌的鉴别。

（四）核质

细菌是原核细胞，没有完整的细胞核，也无核膜、核仁等，故称核质或拟核。核质是细菌的遗传物质，是由闭环双链DNA反复卷曲盘绕成松散的网状结构，控制细菌的各种遗传性状。核质DNA如出现突变、缺失或损伤，细菌的性状可出现变异或导致细菌死亡。

二、细菌的特殊结构

1. 荚膜 某些细菌在生长繁殖时，分泌到细胞壁外的一层黏液状物质。当其厚度大于200 nm时，光学显微镜下可见，称为荚膜，其厚度小于200 nm时，光学显微镜下不可见，称之为微荚膜（图14－6）。用普通染色法染色时荚膜不易着色，镜下仅可见菌体周围有一层透明圈。荚膜易在人和动物体内或营养丰富的培养基中形成，其化学成分随菌种不同而有所差异，大多数荚膜为多糖，也有一些为多肽或透明质酸等。

荚膜与细菌的感染和致病性有关，具有抗吞噬细胞吞噬的作用，并能保护细菌免受补

体、溶菌酶及抗菌药物等杀菌分子的损害；荚膜多糖也可使细菌相连黏附在组织细胞表面形成生物膜；荚膜成分具有抗原性，可作为细菌鉴别和分型的依据；荚膜中贮有大量水分，可保护细菌免受干燥，在不良环境中维持菌体代谢。

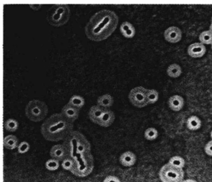


图 14－6　细菌荚膜

2. 鞭毛　鞭毛是某些细菌的菌体上附着的细长呈波浪状弯曲的蛋白丝状物。根据鞭毛的数目、位置等可将鞭毛菌分为单毛菌、双毛菌、丛毛菌、周毛菌等（图 14－7）。鞭毛是细菌的运动器官，化学成分主要是蛋白质，具有抗原性，通常称为 H 抗原，对细菌的鉴别、分型有一定意义。某些细菌的鞭毛还与其致病性有关，如霍乱弧菌及空肠弯曲菌等借鞭毛的运动穿透小肠黏膜表面的黏液层，使菌体黏附于肠黏膜上皮细胞而导致病变。

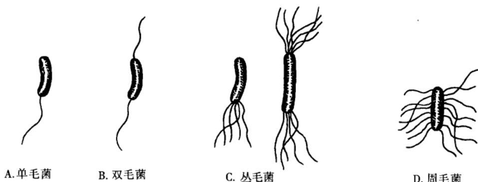


图 14－7　细菌的鞭毛

3. 菌毛　菌毛是某些菌体上比鞭毛细、短而直的蛋白丝状物。光学显微镜下不可见，只有在电子显微镜下才能观察到。菌毛有普通菌毛和性菌毛两种。普通菌毛数目多，可达数百根，具有黏附于黏膜表面的作用，菌毛的黏附是某些细菌入侵人体引起感染的第一步，和细菌致病性有关；性菌毛比普通菌毛长而粗，每个菌体上仅有 1～4 根，为中空管状，具有性菌毛的细菌为雄性菌（F^+菌），无性菌毛的细菌为雌性菌（F^-菌），性菌毛参与细菌遗传物质的传递。

4. 芽胞　芽胞是某些细菌在一定环境条件下，胞质脱水浓缩，在菌体内形成的圆形或椭圆形小体。芽胞带有完整的核质、酶系统和合成菌体的结构，能保持细菌的全部生命活性，如遇适宜的环境条件，芽胞可发芽形成新的菌体，但芽胞不是细菌的繁殖方式，而是细菌在不良外界环境中的休眠形式。芽胞的大小、形状和在菌体内的位置随菌种而异，故可利用芽胞来鉴别细菌（图 14－8）。芽胞对高温、干燥、化学消毒剂和辐射等有较强的抵抗力，在自然界中分布广泛，并可存活几年至数十年，一旦进入机体后可转化为繁殖体，因此临床上以杀灭细菌的芽胞作为灭菌的标准。



图 14－8　细菌芽胞形态与位置

三、细菌的L型

在某些因素如溶菌酶、青霉素等的影响下，细胞壁受损而在高渗环境下仍可存活的细菌称为细菌的L型或L型细菌。L型细菌由于细胞壁缺损不能维持其固有的形态，故其形态不规则，大小不一，可呈球形、长丝状等（图14－9）。革兰染色均呈阴性。L型细菌缺乏细胞壁的保护，在低渗环境中很易胀裂死亡，在高渗、低琼脂、含血清的培养基中可缓慢生长，2～7 d后可形成"油煎蛋"样、颗粒状或丝状菌落。临床上由于抗菌药物使用不当，可使患者体内细菌发生L型变异。某些L型细菌仍有致病力，可引起肾盂肾炎、骨髓炎、心内膜炎等疾病。因此，临床遇到有明显细菌感染症状而常规培养为阴性者，应考虑L型细菌感染的可能，宜做细菌L型的专门检验。

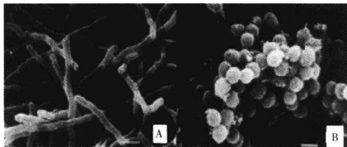


图14－9 葡萄球菌L型

A. 丝状L型细菌（×10 000） B. 丝状L型细菌回复后（×10 000）

第三节 细菌的形态检查法

一、非染色标本检查法

非染色标本法是直接用普通显微镜或暗视野显微镜观察活菌的形态轮廓、排列和运动情况等。常用的方法有压滴法、悬滴法和暗视野显微镜法。

二、染色标本检查法

细菌个体微小，无色透明，折光性和周围环境相似，经染色的细菌标本方能更好地观察细菌的形态与结构。细菌的染色方法很多，大致可分为单染色法、复染色法和特殊染色法等三类。

（一）单染色法

单染色法仅用一种染料进行染色，如亚甲蓝染色法。用于观察细菌的形态、大小与排列，但不能显示细菌的结构和染色特性。

（二）复染色法

复染色法是用两种或两种以上染料进行先后染色，既能观察细菌的大小、形态与排列，还能鉴别细菌不同的染色特性。常用的方法有革兰染色法和抗酸染色法。

1. 革兰染色法 是细菌学中最常用的染色方法，为丹麦细菌学家革兰（Christian Gram）发明。具体方法是：细菌涂片标本经固定后，先用结晶紫（或甲紫）初染，再加碘液媒染，

此时各种细菌均被染成深紫色，然后用95%乙醇脱色，其中有的细菌脱去紫色，有的仍保持紫色，最后用复红复染。通过革兰染色法可将细菌分为两类：不被乙醇脱色而保持紫色者为 G^+ 菌，被乙醇脱色后染成红色者为 G^- 菌。

革兰染色原理有多种解释：①G^+ 菌细胞壁结构致密，肽聚糖层厚，脂类含量低，乙醇不易渗入脱色，而 G^- 菌细胞壁结构疏松，肽聚糖层薄，含大量脂质，乙醇溶解脂质后易渗入细胞脱色。②G^+ 菌含有大量核糖核酸镁盐，可与碘、结晶紫牢固结合，使已着色的细菌不被脱色，G^- 菌含核糖核酸镁盐很少，易被脱色。③G^+ 菌等电点低于 G^- 菌，在同一 pH 值环境中，G^+ 菌所带负电荷比 G^- 菌多，与带正电荷的碱性染料离子结合牢固，不易脱色。

革兰染色法对鉴别细菌、指导临床选择药物、分析细菌的致病性等都具有极其重要的实际意义。

2. 抗酸染色法　本法可鉴别抗酸菌与非抗酸细菌。染色方法是将固定的标本经石炭酸复红加温染色，再用盐酸乙醇脱色，最后用亚甲蓝复染。抗酸细菌，如结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌等含有分枝菌酸，不易被脱色而染成红色，非抗酸细菌则染成蓝色。

（三）特殊染色法

细菌的特殊结构如鞭毛、荚膜、芽胞及细胞壁、异染颗粒等，用上述染色不易着色，需用特殊的方法才能着色。这些染色可使细菌的特殊结构着色并与菌体染成不同的颜色，有利于细菌的观察和鉴别。



讨论与思考

1. 比较 G^+ 菌和 G^- 菌细胞壁结构有何不同。
2. 比较细菌特殊结构的种类及其功能。

（蒋莉莉）

第十五章　细菌的生长繁殖与培养

【学习要点】细菌生长繁殖的条件和规律；细菌代谢产物及其在医学上的意义；细菌在培养基中的生长现象

细菌是一大类能独立生活的单细胞微生物。可不断从周围环境中摄取营养物质，获得能量，合成菌体自身成分，同时又能不断产生在医学实践中具有重要意义的代谢产物。了解细菌的繁殖与代谢，有助于对细菌进行人工培养、分离鉴定，对细菌性疾病的诊断、治疗及预防均有重要意义。

第一节　细菌的生长繁殖

一、细菌的化学组成

细菌的化学组成与其他生物细胞相似，由水、无机盐、蛋白质、糖类、脂类、核酸等组成。其中水占菌体重量的80%，固体成分仅占15% ~20%，其中蛋白质占固体总量的50% ~80%，糖类占10% ~30%，脂类占1% ~7%，无机盐占3% ~10%等。细菌含有RNA和DNA两种核酸，RNA主要存在于胞质中，占固体总量的10%；DNA则存在于染色体和质粒中，占固体总量的3%。

细菌体内还含有一些原核细胞型微生物所特有的化学物质，如肽聚糖、磷壁酸、D型氨基酸、二氨基庚二酸（DAP）、吡啶二羧酸（DPA）、脂多糖（LPS）等。

二、细菌生长繁殖的条件

细菌的生长繁殖与环境条件密切相关，条件适宜时，细菌的生长繁殖及代谢旺盛，改变条件可使细菌生命活动受到抑制或使细菌死亡。不同种类的细菌，生长繁殖所需要的条件不完全相同，但基本条件可归纳为以下几个方面。

（一）充足的营养物质

营养物质是构成菌体成分的原料，也是细菌生命活动所需能量的来源。对细菌进行人工培养时，必须供给其生长所必需的各种成分，一般包括水、碳源、氮源、无机盐和生长因子等。

1. 水　细菌所需的营养物质必须先溶于水，营养物质的吸收与代谢均需有水才能进行。

2. 碳源　是指含有碳元素的营养物质，各种含碳的无机、有机化合物，如CO_2、碳酸盐、糖、脂肪等都能被细菌吸收利用，作为合成菌体的必需原料，同时也作为细菌代谢的主

要能量来源。

3. 氮源 是指含有氮元素的营养物质，主要用于合成菌体的结构蛋白、功能蛋白与核酸。蛋白质及氨基酸是最易被利用的有机氮源。

4. 无机盐 细菌需要的无机盐有钾、钠、钙、镁、铁、锌、硫、磷等，除参与构成菌体成分外，更重要的是调节菌体渗透压、维持酶活性等。

5. 生长因子 个别细菌还需要生长因子。生长因子是某些细菌生长繁殖所必需而又不能自身合成的一类有机化合物，主要是 B 族维生素、嘌呤、嘧啶、泛酸、生物素等。还有少数细菌如流感嗜血杆菌需要血液中的 X、V 因子，作为构成细菌代谢过程中所需酶的辅基。

（二）适宜的酸碱度

大多数病原菌生长繁殖所需的最适 pH 值为 7.2 ~ 7.6，个别细菌如霍乱弧菌在 pH 值为 8.4 ~ 9.2 时生长最好，结核分枝杆菌在 pH 值为 6.5 ~ 6.8 时最适宜。许多细菌在代谢过程中能分解糖产酸，使培养基 pH 值下降，不利于细菌生长，故在细菌传代培养时，应定期转种。

（三）合适的温度

绝大多数病原菌的最适生长温度为 37 ℃，与人的体温一致。因此实验室中常用37 ℃恒温箱培养细菌。个别细菌如鼠疫杆菌在 28 ~ 30 ℃的条件下生长最好。

（四）必要的气体环境

和细菌生长繁殖有关的气体是氧气和二氧化碳。根据细菌对氧的需要情况，可将细菌分为：①专性需氧菌：此类细菌具备完善的呼吸酶系统，需要分子氧作为受氢体以完成需氧呼吸，在无氧的环境下不能生长，如结核分枝杆菌。②微需氧菌：在低氧压（5% ~ 6%）下生长最好，氧压大于 10% 对其有抑制作用，如空肠弯曲菌、幽门螺杆菌。③兼性厌氧菌：在有氧和无氧环境中均能生长，但在有氧时生长较好，大多数病原菌属于兼性厌氧菌。④专性厌氧菌：此类细菌缺乏完善的呼吸酶系统，只能在无氧环境中进行发酵，在游离氧存在时，细菌不能生长甚至死亡，如破伤风梭菌。

（五）渗透压

一般培养基的渗透压对大多数细菌是安全的，但少数嗜盐菌需要在高浓度的 NaCl 环境中才能生长良好，如副溶血性弧菌。

三、细菌生长繁殖的规律

（一）细菌的繁殖方式和速度

细菌是以简单的二分裂方式进行无性繁殖。在适宜的环境条件下，多数细菌繁殖速度很快。繁殖一代所需时间称为代时，多数细菌代时需 20 ~ 30 min，个别细菌如结核分枝杆菌分裂较慢，代时需 18 ~ 20 h（图 15 - 1）。

（二）细菌群体生长繁殖的规律

细菌繁殖速度极快，但由于环境中营养物质的消耗，代谢废物的积累及 pH 值的改变等，细菌不可能始终保持高速度的无限繁殖。将细菌接种于适宜的培养基中，在适宜的温度下培养，细菌的生长过程具有一定规律性。以培养时间为横坐标，活菌数的对数为纵坐标，可绘出一条反映细菌增殖规律的曲线，称为生长曲线（图 15 - 2）。生长曲线可分为四个时期：①迟缓期：为最初培养的 1 ~ 4 h。此期为细菌适应新环境的阶段，菌体增大、代谢活

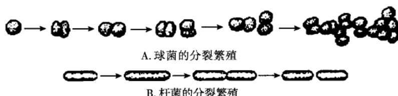


图 15－1 细菌繁殖方式示意

跃，为细菌的分裂繁殖准备充足的酶和能量等。②对数期：细菌培养 8～18 h 后，生长繁殖迅速，活菌数以几何级数恒定快速增长，细菌数目呈对数直线上升，此期细菌大小形态、染色性、生物活性等都较典型，对抗生素的作用比较敏感，研究细菌的性状最好选用此期细菌。③稳定期：对数期后，由于培养基中营养物质消耗、毒性产物积聚及 pH 值下降等，使细菌的繁殖速度逐渐减慢，繁殖数与死亡数趋于平衡，活菌数保持相对稳定，此期细菌形态和生理可发生改变，细菌的代谢产物如外毒素、抗生素及细菌的芽胞多在此期产生。④衰退期：细菌繁殖速度从减慢至停止，死菌数越来越多，并超过活菌数，此期细菌形态显著改变，菌体变形、肿胀、出现形态的衰退型，甚至菌体自溶，不易辨认，因此不宜用此期进行细菌鉴定。

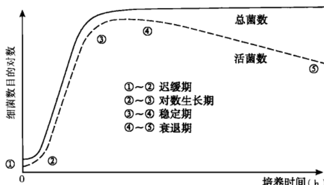


图 15－2 细菌的生长曲线

四、细菌的代谢产物及意义

细菌的生长繁殖实际上是进行物质的分解与合成的新陈代谢的过程。通过分解代谢将复杂的营养物质降解为简单的化合物，为合成菌体成分提供原料的同时获得能量；通过合成代谢将简单的小分子化合物合成为复杂的菌体成分和酶等，同时消耗能量。两种代谢过程均可产生多种代谢产物，其中有一些在医学上有重要的意义。

（一）与致病性有关的代谢产物

1. 毒素 病原菌在代谢过程中合成的对机体有毒性作用的物质，称为毒素。包括外毒素和内毒素两种。

2. 侵袭性酶 某些细菌还能产生具有损伤机体组织、促进细菌扩散的侵袭性酶，是细菌重要的致病物质，如化脓性链球菌产生的透明质酸酶、链激酶、链道酶等。

3. 热原质 是大多数 G^- 菌和少数 G^+ 菌合成的多糖，极微量注入机体可致发热反应，称为热原质。热原质耐热，不被高压蒸汽灭菌法所破坏。玻璃器皿须用 250 ℃高温干烤才能

破坏热原质。液体中的热原质需要离子交换剂和特殊石棉滤板等方法去除，蒸馏法效果更好，但有一定的局限性。因此在制备和使用生物制品、注射液、抗生素等过程中应严格无菌操作，防止细菌污染，确保无热原质存在。

（二）与治疗有关的代谢产物

1. 抗生素 是某些微生物在代谢过程中产生的一类能抑制或杀灭其他微生物的物质。大多数抗生素是由放线菌和真菌产生的，如青霉素、链霉素等。由细菌产生的抗生素很少，仅有多黏菌素、杆菌肽等。

2. 维生素 某些细菌能合成自身所需要的维生素，并能分泌到菌体外供人体吸收利用，如大肠埃希菌能合成维生素 B 和维生素 K 等。因此如果发生肠道内菌群严重失调时，机体还会出现维生素缺乏症，此时应适量补充维生素 B 和维生素 K 等。

（三）与鉴别有关的代谢产物

1. 色素 有些细菌在代谢过程中能产生色素。细菌色素有两类：①水溶性色素：溶于水，如绿脓杆菌产生的色素可使培养基或脓汁呈绿色。②脂溶性色素：不溶于水，如金黄色葡萄球菌产生的金黄色色素，使菌落呈现金黄色。

2. 细菌素 某些细菌可产生仅对近缘关系的细菌具有抗菌作用的蛋白质，称细菌素。细菌素的产生受质粒控制，如大肠埃希菌的 Col 质粒控制大肠杆菌素的产生。细菌素种类很多，但由于细菌素抗菌谱很窄，故无治疗意义，多用于细菌的分型鉴定和流行病学检查。

3. 糖和蛋白质的分解产物 细菌可分解发酵多种单糖产生能量和酸、酮、醛、醇、气体等产物。不同种类的细菌分解能力和代谢产物不同，利用糖发酵试验检测细菌对糖的分解产物，可以鉴别细菌。例如，大肠埃希菌可分解葡萄糖和乳糖产酸产气，而伤寒沙门菌仅分解葡萄糖产酸不产气，不分解乳糖。

蛋白质先经细菌分泌的蛋白水解酶分解为短肽或氨基酸后，才能被细菌吸收利用。不同种类的细菌分解蛋白质的能力不同，借此可用于鉴别细菌。如大肠埃希菌含有色氨酸酶，能分解色氨酸产生靛基质，和对二甲基氨基苯甲醛相遇可形成玫瑰红色，为靛基质试验阳性；而产气杆菌无色氨酸酶，靛基质试验阴性。肖氏沙门菌能分解含硫氨基酸产生硫化氢，硫化氢遇培养基中的硫酸亚铁，可形成黑色的硫化亚铁沉淀，为硫化氢实验阳性；痢疾志贺菌不能分解含硫氨基酸，为硫化氢实验阴性。

通过检查细菌的分解代谢产物，以鉴别细菌种类的生物化学方法，称为生化反应。常用于鉴别肠道杆菌的生化反应有吲哚试验（I）、甲基红试验（M）、VP 试验（V）、枸橼酸利用试验（C），合称 IMViC 试验，多用于水的细菌学检查。大肠埃希菌在饮用水中若超过一定数量，则表示水受粪便污染，产气肠杆菌也广泛存在于自然界，检查水时要将二者区分开，大肠埃希菌的 IMViC 结果为 + + − −，而产气肠杆菌的结果为 − − + +（+阳性，−阴性）。

第二节 细菌的人工培养

人工培养细菌是根据细菌的生理需求和繁殖规律，用人工方法提供给细菌所需的各种条件来培养细菌。这对细菌感染性疾病的诊治及生物制品的研制等具有重要意义。

一、培养基

培养基是人工配制的适合细菌生长繁殖的营养物制品，培养基的 pH 值一般为 7.2 ~

7.6，经灭菌后才能使用。根据培养基用途不同可将培养基分为以下几种：

（1）基础培养基：含有细菌生长繁殖所需的基本营养物质，最常用的是肉汤培养基，即在牛肉浸液中加入适量的蛋白胨、氯化钠、磷酸盐，调节 pH 值为 7.2～7.6，经灭菌处理后可供大多数细菌培养用。

（2）营养培养基：在基础培养基中加入葡萄糖、血液、血清、酵母浸液等营养物质，供营养要求高的细菌生长。

（3）选择培养基：在培养基中加入某些化学物质，以抑制某些细菌生长，而有利于另一类细菌生长繁殖，从而将后者从混杂的细菌群中选择分离出来。如 SS 琼脂培养基中的胆盐、煌绿等可抑制革兰阳性菌和大肠埃希菌，从而可以从粪便中分离出沙门菌和志贺菌。

（4）鉴别培养基：在培养基中加入特定的单糖或氨基酸作为底物和相应的指示剂，观察细菌在此培养基中是否能分解这些糖或氨基酸产生不同物质，从而鉴别细菌，如伊红亚甲蓝培养基、糖发酵管等。

（5）厌氧培养基：专供厌氧菌的分离培养和鉴定用的培养基。例如，在培养基中加入肉渣等还原剂的疱肉培养基，并用液状石蜡或凡士林封口，隔绝空气，使培养基内成为无氧环境。

根据培养基物理性状不同可将其分为液体、半固体和固体培养基三大类。液体培养基常用于细菌的增菌培养和细菌的鉴定；在液体培养基中加入 0.2%～0.5% 的琼脂即制成半固体培养基，常用于保存菌种及细菌动力观察；若加入 2%～3% 的琼脂即制成固体培养基，常用于分离细菌和保存菌种。

二、细菌在培养基中的生长现象

（一）细菌在液体培养基上的生长现象

细菌在液体培养基中可呈三种生长状态：①混浊生长：大多数细菌在液体培养基中生长后呈均匀混浊状态，如葡萄球菌。②沉淀生长：少数呈链状生长的细菌或粗糙型细菌在液体培养基底部形成沉淀，培养液较清，如链球菌。③菌膜生长：专性需氧性细菌在液体培养基表面形成菌膜，如枯草杆菌。临床用的澄清透明的注射液如果发现上述任何一种现象，均表明已被细菌污染，禁止使用。

（二）细菌在半固体培养基上的生长现象

半固体培养基琼脂含量少而较软，有鞭毛的细菌可沿着穿刺线向四周扩散，呈羽毛状或云雾状混浊生长；无鞭毛的细菌在半固体培养基上只能沿穿刺线呈明显的线状生长，周围培养基基本透明澄清。常用于细菌动力观察。

（三）细菌在固体培养基上的生长现象

细菌在固体培养基上可形成菌落或菌苔。把细菌划线接种到固体培养基表面，一般经 37 ℃18～24 h 培养，单个细菌就可以生长繁殖成肉眼可见的细菌集团，称为菌落（colony）。不同的细菌形成的菌落大小、形状、颜色、透明度、表面光滑或粗糙、边缘整齐及溶血情况各有差异，其特征可以作为细菌鉴别的重要依据。菌落一般分为两种类型：①光滑（smooth，S）型菌落：表面光滑、湿润、边缘整齐。②粗糙（rough，R）型菌落：表面粗糙、干燥、边缘不整齐。将一个菌落挑取移种到另一个培养基中，生长出来的细菌为纯种，称为纯培养，用于细菌的鉴定。许多菌落融合在一起形成菌苔（lawn）。

三、人工培养细菌的实际意义

（一）在医学中的应用

1. 病原菌的细菌学研究　在进行病原菌的细菌学研究时，必须首先经纯培养得到纯种细菌，才能作为研究的材料。

2. 感染性疾病的病原学诊断和治疗　从患者标本中分离并鉴定出病原菌是诊断感染性疾病的最可靠指标，病原菌的药物敏感试验对临床选择有效的抗生素治疗具有指导意义。

3. 生物制品的制备　人工分离培养所得的纯细菌及其代谢产物，可制成疫苗、类毒素、诊断用标准菌液，或经类毒素、纯细菌免疫动物后制备抗毒素、及诊断血清，用于传染性疾病的诊断、预防及治疗。

（二）其他方面的应用

利用细菌的培养和发酵，可提纯精制出抗生素、维生素、醇类、酱油、味精等产品，还可用于石油脱蜡、污水处理、制造菌肥等。利用细菌繁殖快、易培养的特点，可将细菌作为基因受体细胞，如将人或动物细胞中编码胰岛素的基因重组到质粒上，再导入大肠埃希菌，就能从大肠埃希菌的培养液中获得大量基因工程胰岛素。



讨论与思考

1. 简述细菌生长繁殖的条件。
2. 简述细菌的生长曲线及其意义。
3. 列出细菌的代谢产物并阐明其在医学实践中的意义。

（蒋莉莉）

第十六章　细菌的分布与消毒灭菌

【学习要点】 正常菌群、条件病原菌、菌群失调、菌群失调症、消毒、灭菌、无菌操作、防腐等概念；热力灭菌法的最佳温度及维持时间和适用范围；紫外线杀菌机制；菌群失调症的防治措施；化学消毒剂的作用机制、种类、性质、用途及影响因素。

细菌种类繁多，在自然界的分布极其广泛，与外界环境及宿主一起构成相对平衡的生态体系，多数细菌对人体是无害的，但少数细菌侵入机体或导致机体内微生态平衡失调时，就可以引起疾病。所以，了解细菌在自然环境及正常机体内的分布，认识到正常菌群的作用及微生态平衡与失调的关系，对加强无菌观念、正确使用消毒灭菌的方法，以及防止医院感染、传染病及菌群失调的发生都有重要的意义。

第一节　细菌的分布

一、细菌在自然界的分布

（一）土壤中的细菌

土壤是细菌生长繁殖的良好环境，其具备细菌生长繁殖所需的营养物质、水分、温度、气体、适宜酸碱度等条件，因此，土壤中的细菌种类和数量很多，一般距离地表 10～20 cm 耕作层的土壤中，细菌的含量最多。土壤中的细菌多数是非病原菌，主要是在自然界的物质循环中起着重要的作用。土壤中也有一些来自人和动物排泄物，以及死于传染病的人、畜尸体的病原菌。这些病原菌大多数容易死亡，但能形成芽胞的细菌，如炭疽芽胞杆菌、破伤风梭菌、产气荚膜梭菌等，它们的芽胞在土壤中可长期存活，有的可长达几年或几十年，并能通过伤口侵入机体引起创伤感染，因此，当泥土污染伤口时，应采取清创等必要的措施进行预防和治疗。

（二）水中的细菌

水是细菌生存的天然环境。不同的水源，细菌的数量和种类不同。一般地面水所含的细菌比地下水多，静止水比流动水多，沿岸水比中流水多。水中的细菌主要来自土壤、尘埃、人畜排泄物等。由于水易受人和动物的粪便及多种排泄物的污染，所以水中可能含有的病原菌有伤寒沙门菌、志贺菌、霍乱弧菌等，这些细菌在水中可存活数日至数周，引起多种消化道传染病的传播，此外，水中还可含有肝炎病毒、脊髓灰质炎病毒、钩端螺旋体等其他病原体。因此，保护水源，加强水和粪便的卫生管理，是预防和控制肠道传染病的重要环节。

（三）空气中的细菌

空气中缺乏细菌生长繁殖所需的营养物质及水分，且受日光的照射，细菌不易繁殖，因此，空气中无固有的菌群。空气中的细菌主要来自土壤、尘埃、人或动物口腔和呼吸道的排出物。尤其在人口密集的公共场所或医院，空气中细菌的种类和数量显著增多。空气中常见的病原菌有结核分枝杆菌、白喉棒状杆菌、化脓性链球菌、金黄色葡萄球菌等，其他微生物有流感病毒、麻疹病毒、真菌孢子等，这些病原体通过呼吸道飞沫和含菌尘埃传播，可引起呼吸道传染病。此外，空气中的细菌及其他微生物也是培养基、细胞培养、生物制品、医药制剂和工业发酵产品等污染的重要来源。因此，重视病房、手术室、制剂室及实验室等的空气消毒，并应严格按照有关制度进行消毒隔离和无菌操作，对于防止呼吸道传染病流行、施行无菌手术、制备无菌制品及防止培养基和细胞培养污染等有着重要意义。

二、人体正常菌群及分布

（一）寄居在人体各部位的细菌

人体的体表及其与外界相通的腔道，如口腔、鼻咽腔、胃肠道、呼吸道、泌尿生殖道、眼结膜等部位存在种类数量不等的细菌和其他微生物（表 16 -1）。除上述部位外，正常人体的血液、内脏、骨骼、肌肉等部位是无菌的。

表 16 -1　人体常见的正常菌群

部位	主要种类
皮肤	葡萄球菌、类白喉棒状杆菌、铜绿假单胞菌、丙酸杆菌、白假丝酵母菌、非致病性分枝杆菌
口腔	葡萄球菌、甲型和丙型链球菌、肺炎链球菌、非致病性奈瑟菌、卡他布兰汉菌、乳杆菌、类白喉棒状杆菌、放线菌、螺旋菌、梭杆菌、白假丝酵母菌
鼻咽腔	葡萄球菌、甲型和丙型链球菌、肺炎链球菌、非致病性奈瑟菌、卡他布兰汉菌、类杆菌、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌
外耳道	葡萄球菌、类白喉棒状杆菌、铜绿假单胞菌、非致病性分枝杆菌
眼结膜	葡萄球菌、干燥棒状杆菌、非致病性奈瑟菌
胃	一般无菌
肠道	双歧杆菌、大肠埃希菌、产气肠杆菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌、葡萄球菌、类杆菌、肠球菌、产气荚膜梭菌、破伤风梭菌、真杆菌、白假丝酵母菌
尿道	葡萄球菌、类白喉棒状杆菌、非致病性分枝杆菌
阴道	乳杆菌、大肠埃希菌、阴道棒状杆菌、表皮葡萄球菌

由于细菌广泛分布于自然界和正常人体体表及与外界相通的腔道内，且种类繁多，故在医疗实践中易发生医院获得性感染及实验室感染。这就要求各类工作人员在各种诊疗操作、微生物检验及其他生物技术实验操作过程中必须加强无菌观念，严格执行无菌操作，以避免医院内感染和实验室感染的发生。

（二）正常菌群与人体间的生态关系

1. 正常菌群　在正常人体的体表及与外界相通的腔道中，存在着不同种类和一定数量的细菌（或微生物），这些细菌通常对人体无害，称为正常菌群。

正常菌群与寄居宿主和外环境间构成了一个复杂的生物圈，相互依存、相互制约，处于一个相对平衡状态。在这种状态下，正常菌群中的细菌不但对人不致病，有些对人体还起着有益的作用。

（1）生物拮抗：寄生在皮肤和黏膜的正常菌群通过产生过氧化氢、抗生素、有机酸及营养竞争等拮抗病原菌入侵和生长繁殖。

（2）营养作用：正常菌群中大肠埃希菌能合成 B 族维生素及维生素 K 等，供人体吸收利用；肠道双歧杆菌产酸造成的酸性环境，可促进机体对维生素 D 和钙、铁的吸收。

（3）免疫作用：正常菌群的多种抗原物质，可刺激机体产生免疫反应，使免疫系统保持活跃状态，防御微生物的感染。

（4）抗衰老作用：肠道正常菌群中的双歧杆菌具有抗衰老作用。此外，正常菌群还有一定的抑瘤作用。

2. 条件病原菌　正常菌群与宿主间的平衡状态在某些特定条件下可被打破，使原来不致病的正常菌群转变为条件病原菌，从而引起疾病。形成条件病原菌的特定条件主要有以下几点。

（1）寄居部位的改变：例如大肠埃希菌从原寄居的肠道进入泌尿道，引起泌尿道感染，通过切口或手术进入腹腔引起腹膜炎等。

（2）免疫功能低下：如大面积烧伤、过度疲劳等使机体免疫力低下；应用大剂量皮质激素、抗肿瘤药物或放射治疗等，可造成全身性免疫功能降低，从而使一些正常菌群从原寄居部位穿透黏膜等屏障进入组织或血流，出现各种病症，严重的可导致败血症。

（3）菌群失调：由于受某些因素的影响，宿主某部位正常菌群中各细菌的种类和数量发生较大幅度变化而超出正常范围的状态，称为菌群失调。严重的菌群失调可使机体产生临床症状，称为菌群失调症或菌群交替症。菌群失调症可发生在长期或大量应用抗菌药物后，由于大多数正常菌群对抗菌药物敏感而被杀死或抑制，而原处于少数劣势的菌群或外来耐药性细菌，如金黄色葡萄球菌、白假丝酵母菌等趁机大量繁殖，引起假膜性肠炎、肺炎、鹅口疮等。由于这类疾病是在抗菌药物治疗原感染性疾病过程中产生的新感染，故临床上称之为二重感染或重叠感染。

第二节　消毒灭菌

广泛存在于自然界的微生物本质上是由核酸、蛋白质、脂类、多糖等有机物构成的生命体，这些有机物质在外界物理和化学因素作用下易变性、破坏，从而导致微生物死亡。人类有时需要在没有微生物的条件下从事一些工作，特别是在预防病原微生物感染时，将采取必要的措施来抑制或杀死外环境的病原微生物，此外，微生物学实验室和外科手术室等为防止微生物污染或感染，需要杀灭物品或器械上的微生物。所以，每个医学生和医务工作者必须掌握抑制和杀灭微生物的知识和方法。

一、概念及意义

1. 灭菌（sterilization）　杀灭物体上所有微生物（病原微生物、非病原微生物以及细菌芽胞）的方法称灭菌。通常应用物理灭菌法。

2. 消毒（disinfection）　杀死物体上病原微生物的方法称消毒。具有消毒作用的化学

药物称消毒剂（disinfectant）。一般消毒剂在常用浓度下，只能对细菌繁殖体有效，对其芽胞则需提高消毒剂的浓度和延长作用时间才有杀灭作用。

3. 防腐（antisepsis）　防止或抑制微生物生长繁殖的方法称防腐。用于防腐的化学药物称防腐剂。防腐常用于延长生物制品、注射制剂、口服制剂等的保存期。

4. 抑菌（bacteriostasis）　抑制细菌和真菌的生长繁殖的方法。常用的抑菌剂是一些抗生素，能可逆性抑制细菌的繁殖，但不直接杀死细菌。

5. 无菌（asepsis）　无菌是指物体上不含活的微生物。防止微生物进入机体或物体的操作技术，称为无菌技术或无菌操作。例如，进行外科手术、微生物实验及细胞培养等操作时，应严格执行无菌操作，以防止微生物的感染和污染。

6. 卫生清理（sanitation）　将微生物污染了的无生命体表面还原为安全水平的处理过程，称为卫生清理，如患者衣物换洗、用具、房间的卫生处理等。

另外，还有一些与微生物消除和消毒有关的术语：①清洁，是指减少微生物附着在无机物体表面的数量和方法，达到人类可以接受的水平，以满足公众健康需要。②净化，是指能显著减少或破坏一定空间中微生物数量和生物活性的方法。清洁和净化也常用物理和化学的消毒方法。

二、物理消毒灭菌法

对细菌生长、繁殖有影响作用的物理因素很多，如温度、干燥、光线、超声波、机械过滤等。物理消毒灭菌的方法主要有热力法、射线法和过滤法三种。超声波、干燥、冷冻也能杀菌抑菌。

（一）热力灭菌法

热力灭菌法是利用热能去变性蛋白质或核酸、破坏细胞膜或胞膜来实现杀死微生物的方法，分干热灭菌和湿热灭菌两大类。

1. 干热灭菌法　细菌的繁殖体在干燥状态下，80～100 ℃ 1 h 可被杀死；芽胞需要加热至 160～170 ℃ 2 h 才杀灭。干热灭菌的方法有：①焚烧：用火焚烧是一种彻底的灭菌方法，破坏性大，仅适用于废弃物品或动物尸体等。②烧灼：直接用火焰灭菌，适用于实验室的金属器械（镊、剪、接种环等）、玻璃试管口和瓶口等的灭菌。③干烤：在干烤箱内进行，加热至 160～170 ℃维持 2 h，可杀灭包括芽胞在内的所有微生物。适用于耐高温的玻璃器皿、瓷器、玻质注射器等。④红外线：是波长为 770～1 000 nm 的电磁波，以1～10 nm 波长的热效应最强。红外线的热效应只能在照射到的表面产生，不能使物体均匀加热，常用于碗、筷等食具的灭菌。⑤微波：波长为 1～1 000 mm 的电磁波统称为微波，可穿透玻璃、塑料薄膜与陶瓷等物质，但不能穿透金属表面。微波炉的热效应分布不均匀，灭菌效果不可靠，用于非金属器械及食具消毒。

2. 湿热灭菌法　湿热法可在较低的温度下达到与干热法相同的灭菌效果，因为：①湿热中蛋白吸收水分，更易凝固变性；②水分子的穿透力比空气大，更易均匀传递热能；③蒸汽有潜热存在，每 1 g 水由气态变成液态可释放出 529 cal 热能，可迅速提高物体的温度。常用的湿热灭菌法有：

（1）巴氏消毒法　由法国化学家 Louis Pasteur 建立，故名。方法是加热 61.1～62.8 ℃ 30 min，或者 72 ℃15 s，可杀死乳制品中的链球菌、沙门菌、布鲁菌等病原菌，但仍保持其中不耐热成分不被破坏，用于乳制品消毒。

（2）煮沸法　在1个大气压下水的沸点为100 ℃，细菌繁殖体5 min能被杀死，芽胞需1～2 h才被杀灭。如果水中加入2%碳酸氢钠，沸点为105 ℃，可促进芽胞杀灭，也防止金属器皿生锈，适合高原地区。常用于食具、刀剪、注射器的消毒。

（3）流通蒸汽消毒法　在一个大气压下利用100 ℃的水蒸气进行消毒。器械是Arnold消毒器或普通蒸笼，消毒15～30 min，但不保证杀灭芽胞。

（4）间歇灭菌法　利用反复多次的流通蒸汽加热，杀灭所有微生物，包括芽胞。方法同流通蒸汽灭菌法，但要重复3次以上，每次间歇是将要灭菌的物体放到37 ℃温箱过夜，目的是使芽胞发育成繁殖体。若被灭菌物不耐100 ℃高温，可将温度降至75～80 ℃，加热延长为30～60 min，并增加次数。适用于不耐高热的含糖或牛奶的培养基。

（5）高压蒸汽灭菌法　可杀灭包括芽胞在内的所有微生物，是灭菌效果最好、应用最广的灭菌方法。方法是将需灭菌的物品放在高压锅内，加热时蒸汽不外逸，高压锅内温度随着蒸汽压的增加而升高。在103.4 kPa（1.05 kg/cm^2）蒸汽压下，温度达到121.3 ℃，维持15～20 min。适用于普通培养基、生理盐水、手术器械、玻璃容器及注射器、敷料等物品的灭菌。

（二）射线灭菌法

射线灭菌法常用的射线是紫外线和电离辐射。

1. 紫外线（ultraviolet，UV）　波长为200～300 nm的紫外线（包括日光中的紫外线）具有杀菌作用，以265～266 nm最强，与嘌呤和嘧啶的吸收光谱高峰一致。紫外线可使DNA链上相邻的两个胸腺嘧啶共价结合而形成二聚体，阻碍DNA正常转录，导致微生物的变异或死亡。紫外线穿透力较弱，普通玻璃、纸张、尘埃、水蒸气等均能阻挡紫外线，一般用于手术室、病房、实验室的空气消毒。紫外线可损伤皮肤和角膜，应注意防护。

2. 电离辐射　包括γ射线、X射线和高速电子等，对各种微生物均有致死作用，细菌繁殖体对射线比芽胞要敏感。其机制是直接或者通过产生游离基，破坏DNA分子的共价键。辐射源常用同位素钴60，用于一次性医用塑料制品批量灭菌。

（三）过滤除菌法

过滤除菌法是用物理阻留的方法将液体或空气中的细菌除去，以达到无菌目的。所用的器具是含有微小孔径的滤菌器。主要用于血清、毒素、抗生素等不耐热生物制品及空气的除菌。常用的滤菌器有薄膜滤菌器（0.45 μm和0.22 μm孔径）、陶瓷滤菌器、石棉滤菌器、烧结玻璃滤菌器等。

三、化学消毒灭菌法

许多化学药物能够影响细菌的化学组成、结构与生理活动，从而具有抑制或杀灭细菌作用。常用化学药物的种类如下。

（一）消毒剂

具有杀菌作用的化学药物称为消毒剂，它对细菌和人体细胞都有毒性作用，所以常用于人体体表、医疗器械和周围环境的消毒。

1. 常用消毒剂的作用机制　消毒剂在常用的浓度下，只对细胞的繁殖体有效，对其芽胞则需要提高消毒剂的浓度和延长作用的时间。消毒剂种类很多，主要通过以下一种或多种机制发挥消毒作用：①变性或凝固菌体蛋白质，如酚类、醇类、重金属盐类、酸碱类、醛类。②干扰或破坏细菌的酶系统和代谢，如某些氧化剂、重金属盐类与细菌酶蛋白中的硫基

结合，使其失去活性，引起代谢障碍。③损伤细菌细胞膜或细胞壁，改变其通透性，让胞内物质逸出，细菌死亡，如酚类、表面活性剂、脂溶剂等。

2. 常用消毒剂的种类、性质与用途 见表16-2。

表16-2 常用消毒剂的种类、性质与用途

类别	常用消毒剂	主要性质	用途
酚类	3%~5%石炭酸	有特殊气味	地面、家具、器皿表面消毒
	2%来苏	杀菌力强，有特殊气味	
	0.01%~0.05%洗必泰	溶于醇，忌与升汞合用	术前洗手、阴道冲洗等
醇类	70%~75%乙醇	对芽胞无效	皮肤、体温计消毒
重金属盐类	0.05%~0.1%升汞	杀菌力强，腐蚀金属器械	非金属器皿消毒
	2%红汞	抑菌，无刺激性	皮肤、黏膜、小创伤消毒
	0.1%硫柳汞	抑菌力强	皮肤消毒、手术部位消毒
	1%硝酸银	有腐蚀性	新生儿滴眼、预防淋球菌感染
	1%~5%蛋白银	刺激性小	眼部及尿道黏膜消毒
氧化剂	0.01%~0.1%高锰酸钾	强氧化剂、稳定	皮肤、尿道消毒、水果消毒
	3%过氧化氢	新生氧杀菌。不稳定	创口、皮肤、黏膜消毒
	0.2%~0.5%过氧乙酸	原液对皮肤、金属有腐蚀性	塑料、玻璃器皿消毒
卤素及其化合物	2%~2.5%碘附	无刺激性、有去污作用	皮肤、伤口消毒
	2.5%碘酒	刺激皮肤，用后用乙醇拭净	皮肤消毒
	(0.2~0.5) $\times 10^{-6}$氯	刺激性强	地面、厕所、排泄物消毒
	10%~20%漂白粉	刺激皮肤、腐蚀金属	饮水消毒
表面活性剂	0.05%~0.1%新洁尔灭	刺激性小，对芽胞无效	手术洗手，皮肤、黏膜消毒，浸泡手术器械
醛类	0.05%~0.1%杜灭芬	稳定，忌与肥皂等合用	皮肤创伤冲洗，金属器械等消毒
	10%甲醛	挥发慢，刺激性强	浸泡物品，空气消毒
	2%戊二醛	挥发慢，刺激性小	精密仪器、内镜等消毒
烷化剂	50 mg/1 000 mL环氧乙烷	易燃有毒	手术器械、塑料消毒
酸碱类	5~10 mL/m^3醋酸加等量水蒸发	浓烈醋味	空气消毒
	生石灰（按1:4~1:8配成糊状）	杀菌力强、腐蚀性强	地面、排泄物消毒
染料	2%~4%甲紫		浅表创伤消毒

3. 影响消毒剂灭菌效果的因素 消毒剂的灭菌效果受环境、微生物种类及消毒剂本身等多种因素的影响。

（1）消毒剂的性质、浓度与作用时间：消毒剂的杀菌力与其化学性质相关。例如，戊二醛对细菌繁殖体、真菌和病毒都有强消毒作用，也可杀死细菌芽胞，是广谱的消毒剂，而表面活性剂只对细菌繁殖体和某些病毒有作用，不能杀死真菌和细菌芽胞。

一般规律是消毒剂浓度越高，作用时间越长，杀菌效果越好。许多消毒剂在高浓度时有杀菌作用，低浓度时只有抑菌作用。但醇类例外，70% ~75% 乙醇（酒精）的消毒效果比100% 更好，可能与高浓度乙醇迅速凝固蛋白质，无法渗入微生物内部有关。

（2）温度与酸碱度：通常消毒剂的杀菌作用随温度升高而增强。例如，2% 戊二醛杀灭炭疽芽胞杆菌芽胞，20 ℃时需 15 min，40 ℃为 2 min，56 ℃仅 1 min 即可。酸碱度也影响消毒剂的杀菌作用，例如相同浓度的新洁尔灭，杀菌作用随 pH 值降低而减弱。

（3）微生物的种类、数量：不同微生物对消毒剂的敏感性不同。G^+ 菌通常比 G^- 菌对消毒剂更敏感。结核分枝杆菌、细菌芽胞和真菌孢子对消毒剂有较强的抵抗力。有胞膜病毒比无包膜病毒更敏感，脂溶性消毒剂对亲水性病毒如脊髓灰质炎病毒和其他肠道病毒几乎无作用。因此，必须根据消毒对象选择合适的消毒剂。此外，微生物的数量越大，所需消毒的时间就越长。

（4）有机物：细菌常与血液、尿液、痰或脓汁混合，这些液体中的有机物，尤其是蛋白质也与消毒剂作用，可以稀释或中和消毒剂，影响消毒剂的效果。受有机物影响较大的消毒剂是表面活性剂、乙醇、次氯酸盐、升汞等，酚类消毒剂受有机物影响相对较小。

（二）防腐剂

一些低浓度的消毒剂可作为防腐剂。在生物制品中，如疫苗、类毒素等常常加入防腐剂来防止杂菌的生长。常用的防腐剂有：0.01% 硫柳汞、0.5% 石炭酸、0.1% ~0.2% 甲醛等。

（三）化学疗剂

化学疗剂是指用于治疗由微生物等所引起疾病的化学药物。它的特点是能选择性的干扰病原体新陈代谢的某些环节，致使病原体死亡，一般对机体的毒性很小或无毒性，可服用或注射。常用的化学疗剂有磺胺类药物、呋喃类药物、异烟肼等。



讨论与思考

1. 在防治疾病过程中，为什么强调医务人员一定要树立无菌观念和严格执行无菌操作？
2. 简述湿热灭菌法的杀菌机制和各种湿热灭菌法的特点和用途。
3. 高压蒸汽灭菌法灭菌的标准是什么？

（袁学杰）

第十七章　细菌的遗传与变异

【学习要点】 转化、转导、接合、溶原性转换的概念；细菌的遗传物质及变异机制。

细菌和其他生物一样，具有遗传性和变异性。细菌的子代与亲代生物学性状表现相同或相似称为遗传，遗传使细菌种属性状相对稳定；而子代与亲代之间生物学性状的差异性称为变异，变异使细菌产生变种和新种，促进了细菌的进化。细菌的变异有两种类型：①遗传型变异，为遗传物质结构改变导致的性状改变，可稳定遗传给子代。②非遗传型变异，由于外界环境的作用引起的变异，其遗传物质的结构未改变，故不能遗传给下一代。本章主要介绍遗传型变异。

第一节　细菌变异的现象

一、形态结构的变异

细菌在生长过程中，受某些环境因素影响，如培养时间过久，温度或酸碱度不适宜，营养缺乏或有某化学药物存在等，可使细菌失去原来典型特征，发生形态结构变异。许多细菌在青霉素、溶菌酶等作用下，由于细胞壁合成受阻，成为细胞壁缺陷型细菌（细菌 L 型），革兰染色多为阴性，呈球形、长丝形 或多形性。有特殊结构的细菌有时能失去荚膜、失去鞭毛或失去形成芽胞的能力。有鞭毛的变形杆菌在含 0.1% 石炭酸琼脂培养基上生长会失去鞭毛，称为 H－O 变异，此变异是可逆的。有荚膜肺炎链球菌经人工培养后可逐渐失去荚膜，同时毒力也会降低。

二、菌落的变异

菌落变异常见于肠道杆菌，菌落由光滑型（S 型）变为粗糙型（R 型），称为 S－R 变异。变异时不仅菌落特征发生变化，且细菌多种性状也发生变化。如生化特性、抗原性及毒力等也同时发生改变。

三、毒力的变异

细菌的毒力变异表现为毒力的增强或减弱。白喉棒状杆菌被 β－棒状杆菌噬菌体感染后成为溶原性细菌，获得产生白喉外毒素的能力，由无毒菌株变异成有毒菌株并能引起白喉。卡－介（Calmette－Güérin）二氏将有毒力的牛型分枝杆菌接种在含有甘油、胆汁和马铃薯

的培养基上，经过13年，连续传230代，获得一毒力减弱但仍保持抗原性的变异株，即卡介苗（BCG）。

四、耐药性的变异

细菌对某种抗生素由敏感变成不敏感或具有耐受性的变异，称为耐药性变异。自抗生素广泛应用以来，耐药菌株逐年增多。例如，金黄色葡萄球菌耐青霉素菌株，已由1946年的14%上升至目前的80%以上；耐甲氧西林菌株也达70%以上。有些细菌还对多种抗生素耐药，称多重耐药性，如痢疾志贺菌、结核分枝杆菌等。细菌耐药性变异给临床治疗细菌感染带来很大的困难，也是目前医学上的重要问题。

第二节　细菌变异的物质基础

细菌遗传性变异与细菌遗传物质的改变相关，与细菌遗传性变异有关的物质主要是细菌染色体、质粒、噬菌体等。

一、染色体

细菌染色体为双股环状超螺旋的DNA长链，附着在中介体或细胞膜上，无组蛋白包绕。在细菌体内高度卷曲盘绕成丝团状。以大肠埃希菌为例，染色体DNA分子质量约3×10^9kD，有4 000～5 000个基因，编码2 000多种酶及其他结构蛋白。细菌染色体上的基因与真核细胞不同，无内含子，转录后形成的mRNA不必再剪切、拼接，直接翻译成蛋白质。

二、质粒

质粒（plasmid）是细菌染色体外的环状闭合的双链DNA分子。大质粒可含数百个基因，占染色体的1%～10%，小质粒仅含20～30个基因，约占染色体的0.5%。

质粒具有如下重要特征：

1. 质粒能自我复制　一个质粒就是一个复制子，在细菌体内可复制出拷贝。根据复制规律，质粒可分为：①紧密型质粒：其复制往往与染色体复制同步，复制拷贝数仅1～2个。②松弛型质粒：与染色体复制不相关，可随时复制，复制的拷贝数较多。

2. 质粒能自行丢失与消除　质粒对细菌生命活动来说，并非是不可缺少的。质粒可自行从细菌体内丢失或经人工处理如高温、紫外线照射、吖啶橙作用等而消除。质粒丢失，其所控制的细菌性状也随之消失，但细菌仍存活。

3. 质粒能在细菌间转移　质粒可通过接合、转化或转导等多种方式在细菌间转移。

4. 质粒相容性与不相容性　几种质粒能稳定地共存于同一宿主细菌内的现象称相容性。有些质粒不能共存于同一宿主细菌体内，则称不相容性。

5. 质粒控制细菌的特定性状　质粒DNA基因组所编码的产物赋予细菌某些性状，如致育性、耐药性、致病性及某些生化反应特性等。

重要的质粒有：①致育质粒或F质粒：决定细菌致育性，编码性菌毛，F^+菌有性菌毛，为雄性菌，F^-菌无性菌毛，为雌性菌。②耐药质粒或R质粒：决定细菌对抗菌药物或重金属盐类的耐药性。③毒力质粒或Vi质粒：决定细菌与致病性相关的毒力因子，如致病性大肠埃希菌的ST质粒编码耐热肠毒素，LT质粒编码不耐热肠毒素。④细菌素质粒：决定细菌

产生细菌素，如大肠埃希菌的 Col 质粒编码大肠杆菌细菌素。⑤代谢质粒：决定细菌代谢酶的产生，如沙门菌发酵乳糖的酶，通常由质粒编码；另又发现了编码产生脲酶及枸橼酸盐利用酶的质粒。

三、噬菌体

噬菌体（bacteriophage 或 phage）是一类感染细菌、真菌、放线菌或螺旋体等微生物的病毒。噬菌体由核酸和蛋白质组成，有严格的宿主特异性。大多数噬菌体呈蝌蚪形，有头部和尾部之分，尾部末端有尾板、尾刺和尾丝，与吸附宿主有关（图 17－1）。

噬菌体感染细菌有两种结果，一是噬菌体在宿主菌内增殖，细菌被裂解，这类噬菌体被称为毒性噬菌体；二是噬菌体核酸与细菌染色体整合，成为前噬菌体，随细菌染色体复制而复制，并随细菌分裂而分配至子代细菌的染色体中，这类噬菌体称为温和噬菌体；前噬菌体可偶尔自发地或在某些理化或生物因素的诱导下，从宿主菌染色体脱离，并进行复制增殖导致细菌裂解，产生新的成熟噬菌体（图 17－2）。

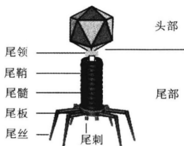


图 17－1　蝌蚪型噬菌体

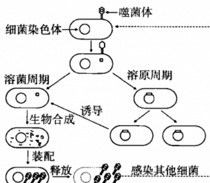


图 17－2　噬菌体的溶原性周期和溶菌性周期

第三节　细菌变异的机制

细菌遗传性变异是由基因结构改变而引起的，并能稳定遗传，其改变机制包括基因突变和基因转移与重组。

一、突变

突变（mutation）是细菌遗传物质的结构发生突然而稳定的改变，导致细菌性状的遗传性变异。根据突变范围可分为：①小突变或点突变：仅涉及 1 个或几个碱基的改变。②大突变或染色体畸变：大段 DNA 发生改变。根据突变诱因分为：①自然突变或自发突变：是细菌在生长繁殖过程中 DNA 分子本身自然出现的变化导致的突变，自然突变率为 10^{-6} ~ 10^{-9}。②诱发突变：是人工应用各种诱变剂引起的基因突变。诱变剂指能引起基因突变的各种理化因素如高温、紫外线、辐射、亚硝酸盐、烷化剂等，诱变剂可促使 DNA 改变，将突变率提高 10 ~ 1 000 倍，达到 10^{-4} ~ 10^{-6}。根据突变的方式分为：①碱基置换：指嘌呤碱基或嘧啶碱基之间的替代交换。②移码突变：指核苷酸在 DNA 中的插入或丢失，可导致三联密码子表达意义发生错误。

突变是随机的，虽然发生突变的细菌是个别菌，但环境条件若有利于突变菌而不利于其他菌时，可将突变菌选择出来。研究发现，耐药突变菌是在细菌未接触药物前就已经产生，在含抗生素药物的培养基中，敏感菌均被抑制，耐药突变菌可生长繁殖形成菌落。

二、突变基因的转移与重组

遗传物质由一个细菌（供体菌）转入另一细菌（受体菌）体内的过程，称基因转移（gene transfer）。转移的基因与受体菌基因组整合在一起称为重组（recombination），并使受体菌获得新的性状。其方式有以下4种。

1. 转化（transformation） 是供体菌裂解后游离出的DNA片段被受体菌直接摄取，并获得新的性状。例如，Ⅱ型无荚膜无毒力的肺炎链球菌摄取Ⅲ型有荚膜有毒力但已死亡的

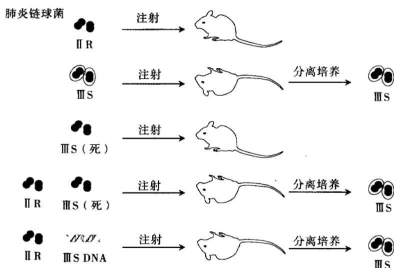


图17-3 小白鼠体内肺炎链球菌的转化实验

肺炎链球菌的DNA，可转化成有荚膜、有毒力，能导致小白鼠死亡的肺炎链球菌（图17-3）。在转化过程中，转移的DNA片段称转化因子（transforming principle），一般含10~20个基因。受体菌只有当表面出现能吸附DNA的受体，处于感受态时，才能摄取转化因子。感受态一般在细菌对数生长期的后期，仅保持数分钟至3~4 h，Ca^{2+}和Mg^{2+}能提高其摄取DNA片段的能力。

2. 接合（conjugation） 是细菌通过性菌毛相互连接沟通，将遗传物质（主要是质粒）从供体菌转移给受体菌，从而使受体菌获得新的遗传性状。能通过接合方式转移的质粒称为接合性质粒，主要包括F质粒、R质粒、Col质粒、Vi质粒等。接合不是细菌本身固有的功能，而是由某些质粒决定的，如F质粒和R质粒。

（1）F质粒的接合：带有F质粒的细菌（F^+）有性菌毛，为雄性菌，能提供质粒，为供体菌。无F质粒的细菌（F^-）无性菌毛，为雌性菌，能接受质粒，为受体菌。两菌之间完成接合，即F^+菌的性菌毛末端与F^-菌表面受体结合，性菌毛逐渐缩短使两菌靠近并形成通道，F^+菌体内的质粒通过滚环式复制，质粒的一条DNA链进入F^-菌，随后两个菌细胞各自都能形成完整的质粒，这样F^-菌获得了质粒，而F^+菌也未失去质粒，F质粒进入受体

菌，则受体菌长出性菌毛，成为 F^+ 菌（图 17-4）。

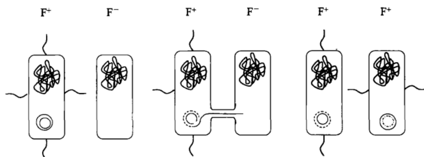


图 17-4　F 质粒结合转移

（2）R 质粒的接合：R 质粒由耐药传递因子（resistance transfer factor，RTF）和耐药决定因子（r）两部分组成，RTF 的功能与 F 质粒相似，可编码性菌毛，r 决定因子能编码针对抗菌药物的耐药性，可由 1 个或几个耐药转座子相邻连接，后者可导致细菌的多重耐药性。

R 质粒决定耐药的机制是：①使细菌产生能灭活抗生素的酶类。②使细菌改变药物作用的靶部位。③使细菌改变对药物的通透性。以上都使抗生素无法对细菌发挥作用。

3. 转导（transduction）　是以温和噬菌体为载体，将供体菌的一段 DNA 转移到受体菌内，使受体菌获得新的遗传性状。细菌转导又分为普遍性转导和局限性转导。

（1）普遍性转导：温和噬菌体从溶原状态进入溶菌周期，当装配新的子代噬菌体时，有 $10^{-5}\sim10^{-7}$ 的概率会发生一次错误，误将宿主细菌的 DNA 装入噬菌体头部，成为一个转导噬菌体。转导噬菌体感染受体菌时，可将其头部的 DNA 注入受体菌内。因噬菌体包装的是供体菌染色体的任何一部分，也包括质粒，这种由噬菌体将供体菌任何一部分的基因组转移给受体菌称为普遍性转导。若转移的基因组与受体菌基因组整合，并随细菌分裂而复制传代，称完全转导。若未能与受体菌基因组整合，也不能自身复制，称为流产转导（图 17-5）。

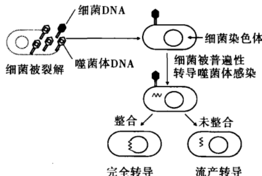


图 17-5　普遍性转导

（2）局限性转导：由温和噬菌体将供体菌特定的基因组转移给受体菌，称局限性转导。例如，噬菌体进入大肠埃希菌，处于溶原状态时，噬菌体 DNA 整合在大肠埃希菌染色体特定位置，即在半乳糖基因（gal）和生物素基因（bio）之间。当溶原状态结束，噬菌体 DNA 从细菌染色体上分离时，约 10^{-6} 的概率发生偏差，即带上相邻的细菌染色体的半乳糖基因或生物素基因，这样的转导只局限于供体菌特定的基因（图 17-6）。

4. 溶原性转换（lysogenic conversion）　当温和噬菌体感染细菌时，噬菌体 DNA 整合于宿主菌 DNA 上，使宿主菌成为溶原状态并获得新的遗传性状。例如 β-棒状噬菌体感染

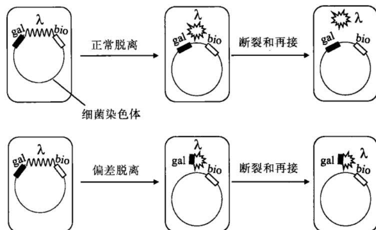


图 17－6 局限性转导

了白喉棒状杆菌，处于溶原状态，由于噬菌体基因组带有编码毒素的基因，使无毒的白喉棒状杆菌获得产生白喉毒素的能力，成为有毒力的白喉棒状杆菌。

第四节 细菌遗传变异的实际意义

一、在疾病诊断、治疗、预防中的应用

细菌变异比较普遍，变异的细菌往往失去典型特征，发生形态、结构、染色性、抗原性、生化反应等诸多方面的改变，常给细菌鉴定工作带来困难。如大多数金黄色葡萄球菌由于变异，产生的色素实际上是灰白色素。结核分枝杆菌由于抗菌药物等因素作用，往往失去细长杆状形态，而变异成为球形、短杆状、串珠状等多形态。因此进行细菌病原学检查，鉴定细菌时，既要掌握细菌的典型特征，也要熟悉细菌的变异现象和规律，才能正确诊断细菌感染性疾病。

细菌的耐药性变异是临床细菌性感染面临的重要问题之一，临床上发现耐药菌株日益增多，更有多重耐药菌株出现。为确保抗细菌感染的治疗效果，用药前应分离病原菌进行药物敏感试验，以选择敏感的药物进行治疗。要合理使用抗生素，不能滥用，避免为耐药菌株提供进一步发展的机会。

人类将毒力减弱而保持抗原性的细菌制成减毒活疫苗，已成功地用于某些传染病的预防。卡尔梅特（Calmette）和介朗（Guerin）培养的毒力减弱而抗原性稳定的 BCG，一直用于结核病的预防。此外，布鲁菌和鼠疫耶尔森菌的减毒活疫苗皆有效地应用于布氏菌病和鼠疫的预防。减毒活疫苗除可获自用人工方法诱导细菌发生毒力变异的菌株外，也可从自然界中筛选毒力减弱，但抗原性保持良好的变异株。

二、在测定致癌物质方面的应用

细菌的基因突变可由诱变剂引起。凡能诱导细菌突变的物质也可能诱发人体细胞的突变，这些物质有可能是致癌物质。污染物致突变（Ames）试验就是根据细菌的致突变试验

检测致癌物质的原理设计的。采用几株鼠伤寒沙门菌组氨酸营养缺陷型 his^- 细菌作为试验菌，该菌不能在缺乏组氨酸的培养基上生长，若待测的某种化学物质，能诱导该菌发生回复型突变，而成为能自行合成组氨酸的 his^+ 菌，则该菌能在缺乏组氨酸的培养基上生长繁殖，形成菌落。计数培养基上的菌落数，凡能提高突变率，诱导菌落生长较多者，即有致癌的可能性。

三、在基因工程方面的应用

基因工程，又称 DNA 重组技术，是根据细菌可以通过基因的转移和重组，从而获得新性状这一原理发展起来的。它是把来源于某一组织细胞或细菌细胞的特定的基因，即目的基因，通过载体（如质粒或噬菌体），转移到受体菌即工程菌内，并使之表达。通过工程菌的大量繁殖，即可获得目的基因编码的产品。目前通过基因工程技术已能大量生产胰岛素、干扰素、多种生长素、乙肝疫苗等生物制品。随着研究的不断深入，基因工程在生命科学和医学领域中必将得到广泛应用。



讨论与思考

1. 细菌的遗传变异是如何发生的？有哪些表现？
2. 与临床关系密切的细菌变异有哪些？

（王 岚）

第十八章 细菌的致病性与感染

【学习要点】 *细菌毒力；细菌内外毒素的区别；毒血症、菌血症、败血症、脓毒血症的概念；细菌感染的来源；医院感染。*

细菌侵入宿主机体后，进行生长繁殖、释放毒性物质等引起不同程度的病理过程，称为细菌感染（bacterial infection）或传染。细菌能引起感染的能力称为细菌的致病性（pathogenicity）。能感染宿主引起疾病的为病原菌或致病菌（pathogenic bacterium，pathogen），不能感染宿主致病的为非病原菌或非致病菌（nonpathogenic bacterium，nonpathogen）。细菌能否感染宿主致病，除其本身因素外，还与环境、机体免疫功能状态等因素有关，故细菌是病原菌还是非病原菌仅是一个相对的概念。不同病原菌对宿主可引起不同的病理过程，如伤寒沙门菌引起人类伤寒，而结核分枝杆菌引起结核。那么细菌是如何导致疾病的呢？

第一节 细菌的致病性

细菌能否致病（致病性）主要取决于细菌本身因素，即细菌的毒力、细菌侵入的数量及细菌侵入的途径，下面我们就详细介绍这三方面的因素。

一、细菌的毒力

毒力（virulence）是指细菌致病能力的强弱程度。毒力是量的概念，常用半数致死量（median lethal dose，LD_{50}）或半数感染量（median infective dose，ID_{50}）表示。即在规定时间内，通过指定的感染途径，能使一定体重或年龄的某种动物半数死亡或感染需要的最小细菌数或毒素量。影响细菌毒力的物质基础是侵袭力和毒素。

（一）侵袭力

侵袭力是指病原菌突破宿主皮肤、黏膜等生理屏障，侵入机体，在体内定植、繁殖和扩散的能力。侵袭力体现出病原菌在机体内的生存能力，它与细菌的荚膜、黏附素及侵袭性物质等有关。

1. 荚膜 荚膜具有抗吞噬和阻挠杀菌物质的杀菌作用，使病原菌能在宿主体内大量繁殖，产生病变。例如，将无荚膜的肺炎链球菌注射小白鼠腹腔，细菌易被小白鼠吞噬细胞吞噬、杀灭；但若接种有荚膜的菌株，则细菌大量繁殖，小白鼠常于注射后 24 h 内死亡。

2. 黏附素 黏附是指病原菌附着于宿主呼吸道、消化道和泌尿生殖道黏膜细胞的功能，通过黏附以免被纤毛摆动、肠蠕动、尿液及分泌液冲刷清洗等作用所排除，然后才能在局部定植、繁殖、造成感染。细菌黏附宿主靶细胞是由细菌细胞表面的黏附素介导的。黏附素是

细菌细胞表面的蛋白质，一类由细菌菌毛分泌，另一类由非菌毛产生，而是细菌的其他表面组分，如金黄色葡萄球菌的脂磷壁酸，A 群链球菌的 M 蛋白，肺炎支原体的 P1 蛋白等。

3. 侵袭性物质　侵袭性物质是病原菌产生的，一般对机体无毒性，但可协助细菌定植、繁殖和扩散的一类物质。例如，肠侵袭型大肠埃希菌产生的侵袭素，能促使该菌入侵上皮细胞；福氏志贺菌产生的侵袭蛋白，能使该菌向邻近细胞扩散；致病性葡萄球菌产生的凝固酶，能协助细菌抵抗吞噬；A 群链球菌产生的透明质酸酶、链激酶、链道酶，能降解细胞间质透明质酸、溶解纤维蛋白、液化脓液中高黏度的 DNA 等，有助于细菌在组织中扩散。

（二）毒素

毒素是细菌合成的对机体组织细胞有损害作用的物质。按其来源、性质和作用等不同，可分内、外毒素两大类。

1. 外毒素　是由 G^+ 菌和部分 G^- 菌产生并释放到菌体外的毒性蛋白质，如破伤风梭菌产生的神经毒素、霍乱弧菌的肠毒素等。也有存在于菌体内，待细菌细胞破裂后释放出来的，如产毒性大肠埃希菌、痢疾志贺菌产生的毒素等。多数外毒素由 A、B 两个亚单位组成。A 亚单位为毒素活性成分，B 亚单位能与易感细胞表面相应受体特异性结合，并介导 A 亚单位进入靶细胞，进而发挥毒性作用。

外毒素具有一般蛋白质的理化特性。绝大多数不耐热，60 ~ 80 ℃ 30 min 可被破坏，但也有例外者，如葡萄球菌肠毒素可耐受 100 ℃ 30 min。外毒素抗原性强，且经 0.3% ~0.4% 甲醛处理能脱毒而成为类毒素，注入机体能诱导机体产生抗毒素。类毒素和抗毒素制品在防治某些传染病上具有重要作用。

外毒素毒性极强，例如 1 mg 肉毒毒素可杀死 2 亿只小白鼠。外毒素对组织细胞具有选择性的毒性作用，各自引起特殊临床病变。据此可分为神经毒素、细胞毒素、肠毒素三类（表 18 -1）。

表 18 -1　外毒素的种类和作用

类型	产生细菌	外毒素	所致疾病	作用机制	症状和体征
神经毒素	破伤风芽胞梭菌	痉挛毒素	破伤风	阻断运动神经抑制性冲动传导	骨骼肌强直性痉挛
	肉毒芽胞梭菌	肉毒毒素	肉毒中毒	抑制胆碱能运动神经释放乙酰胆碱	肌肉松弛性麻痹
细胞毒素	白喉棒状杆菌	白喉毒素	白喉	抑制细胞蛋白质合成	肾上腺出血、心肌损伤、外周神经麻痹
	葡萄球菌	毒性休克综合征毒素 1	毒性休克综合征	增强对内毒素作用的敏感性	发热、皮疹、休克
	A 群链球菌	致热外毒素	猩红热	破坏毛细血管内皮细胞	猩红热皮疹

续表

类型	产生细菌	外毒素	所致疾病	作用机制	症状和体征
肠毒素	霍乱弧菌	肠毒素	霍乱	激活肠黏膜腺苷环化酶，增高细胞内cAMP水平	肠液分泌亢进，剧烈腹泻和呕吐
	产毒性大肠埃希菌	肠毒素	腹泻	不耐热肠毒素同霍乱肠毒素；耐热肠毒素使细胞内cGMP增高	肠液分泌亢进，剧烈腹泻和呕吐
	葡萄球菌	肠毒素	食物中毒	作用于呕吐中枢	呕吐为主，腹泻

2. 内毒素 是G^-菌细胞壁中的脂多糖（LPS）成分，只有当细胞死亡裂解后才释放出来。各种细菌脂多糖的成分基本相同，都是由脂质A、非特异性核心多糖和最外层的寡糖重复单位组成，其中脂质A为内毒素的毒性组分，不同种属细菌的脂质A基本一致，故不同细菌的内毒素毒性作用基本相同。

内毒素耐热，加热到160 ℃，2 ~ 4 h才被破坏，或用强酸、强碱、强氧化剂及煮沸30 min才被灭活。其不能用甲醛脱毒为类毒素，内毒素刺激机体产生的抗体，中和作用较差。

内毒素对机体的毒性作用主要表现有：

（1）发热反应：人对内毒素非常敏感，极微量内毒素（1 ~ 5 ng/kg体重）注入人体就能引起体温升高，维持约4 h后恢复正常。细菌内毒素属于细菌热原质，致热机制为内毒素作用于宿主吞噬细胞，使其释放IL－1、IL－6及TNF－α等具有内源性致热原作用的细胞因子，它们再作用于下丘脑体温调节中枢导致体温上升。

（2）白细胞反应：内毒素作用于中性粒细胞，最初使其黏附于小血管壁，血循环中的白细胞数明显下降；1 ~ 2 h后，内毒素诱生的中性粒细胞释放因子，又能刺激骨髓释放中性粒细胞，使血循环中白细胞数明显上升；但伤寒内毒素例外，白细胞始终减少，机制不明。

（3）内毒素血症与内毒素休克：在细菌感染中，若有大量内毒素释放进入血液，可发生内毒素血症，内毒素可以作用于巨噬细胞、中性粒细胞、血小板、补体系统、凝血系统，诱导释放TNF－α、IL－1、组胺和激肽等生物活性物质，使小血管收缩紊乱，表现为微循环衰竭、缺氧、低血压，严重时发生内毒素休克。

（4）弥散性血管内凝血：是在内毒素休克的基础上，通过启动凝血的连锁反应，在小血管内形成大量微血栓，接着内毒素又启动溶血系统，小血管壁坏死、出血，患者常因重要内脏出血而发生严重后果。

外毒素与内毒素的主要性状比较见表18－2。

表 18－2　外毒素与内毒素的主要性状比较

性状	外毒素	内毒素
来源	革兰阳性菌与部分革兰阴性菌	革兰阴性菌
释放方式	从活菌分泌出，少数为细菌崩解后释出	细胞壁成分，细菌裂解后释出
化学成分	蛋白质	脂多糖
稳定性	60～80 ℃，30 min 被破坏	160 ℃，2～4 h
毒性作用	强，对组织器官有选择性毒害效应，引起特殊临床表现	较弱，各菌的毒性效应大致相同，引起发热、白细胞增多、微循环障碍、休克、DIC 等
抗原性	强，刺激机体产生抗毒素；经甲醛处理后可脱毒形成类毒素	弱，刺激机体产生的抗体中和作用弱；经甲醛处理后不形成类毒素

二、细菌的侵入数量

感染的发生，除病原菌必须具有一定的毒力物质外，还需有足够的数量。菌量的多少，一方面与病原菌毒力强弱有关，另一方面取决于宿主免疫力的高低。一般是细菌毒力越强，引起感染所需的菌量愈小；反之则菌量愈大。例如，毒力强大的鼠疫耶尔森菌在无特异性免疫力的机体中，有数个菌侵入就可发生感染；而毒力弱的某些引起食物中毒的沙门菌，常需摄入数亿个菌才能引起急性胃肠炎。

三、细菌的侵入途径

有了一定的毒力物质和足够数量的病原菌，若侵入易感机体的部位不适宜，亦不能引起感染。例如，伤寒沙门菌必须经口进入；脑膜炎奈瑟菌应通过呼吸道吸入；破伤风梭菌的芽胞进入深部创伤，在厌氧环境中才能发芽繁殖而致病等。也有一些病原菌的合适侵入部位不止一个，如结核分枝杆菌，经呼吸道、消化道、皮肤创伤等部位侵入都可以造成感染。各种病原菌都有其特定的侵入部位，这与病原菌需要特定的生长繁殖的微环境有关。

第二节　感染的来源与类型

一、感染的来源

感染来源于宿主体外的称外源性感染；若来自宿主自身体内或体表的称为内源性感染。

（一）外源性感染的传染源

1. 患者　大多数感染是通过人与人之间传播的。患者在疾病潜伏期一直到病后一段恢复期内，都有可能将病原菌传播给周围他人。对患者及早做出诊断并采取防治措施，是控制和消灭传染病的根本措施之一。

2. 带菌者　有些健康人携带有某种病原菌但不产生临床症状，也有些传染病患者恢复后在一段时间内仍继续排菌。这些健康带菌者和恢复期带菌者是很重要的传染源，因其不出

现临床症状，不易被人察觉，故危害性甚于患者。脑膜炎奈瑟菌、白喉棒状杆菌常有健康带菌者，伤寒沙门菌、志贺菌等可有恢复期带菌者。

3. 病畜和带菌动物 有些病原菌既可感染人，也可感染动物，如鼠疫耶氏菌、炭疽芽胞杆菌、布鲁菌、牛分枝杆菌及引起食物中毒的沙门菌等。因此接触这类病原菌感染的病畜和带菌动物也能造成感染。

（二）内源性感染

这类感染的病原菌大多是体内的正常菌群，少数是以潜伏状态存在于体内的病原菌。当大量使用抗生素导致菌群失调及各种原因导致机体免疫力下降时，均易发生内源性感染。

二、感染的类型

病原菌侵入机体与宿主免疫系统相互作用，两者作用力量的较量，决定着感染的发生、发展与结局，因而有不同的临床感染类型。

（一）隐性感染

当宿主的抗感染免疫力强，或侵入的病原菌数量不多、毒力较弱，感染后对机体损害较轻，不出现或仅出现不明显的临床症状，称为隐性感染或亚临床感染。隐性感染后，机体常可获得特异性免疫力。结核、白喉、伤寒等常有隐性感染。

（二）显性感染

显性感染指机体抗感染免疫力较弱，或侵入病原菌毒力较强，数量较多，感染后对机体损害明显，导致一系列临床症状的出现。显性感染的类型如下。

1. 根据病情缓急分类：

（1）急性感染：发病急，病程短，一般数日至数周，病愈后，病原菌从宿主体内消失。如霍乱、化脓性脑膜炎等。

（2）慢性感染：病程缓慢进行，常持续数月至数年，多见于胞内寄生菌的感染，如结核，麻风等。

2. 根据感染部位分类

（1）局部感染：病原菌引起的感染仅局限于一定部位，引起局部病变，如化脓性球菌所致的疖、痈等。

（2）全身感染：感染后病原菌或其毒性产物向全身扩散，引起全身症状的一种感染类型，常见的全身感染有如下5种。

1）毒血症：产生外毒素的病原菌在局部组织生长繁殖，只有外毒素侵入血流，并损害特定的靶器官或组织所出现的特征性毒性症状，如白喉、破伤风等。

2）内毒素血症：革兰阴性细菌在宿主体内感染使血液中出现内毒素引起的症状。其症状依内毒素量的不同而不同，轻则仅发热或伴不适，重则出现严重症状，如DIC、休克甚至死亡。重症系由于血中急剧出现大量内毒素所致，如革兰阴性菌在血中大量繁殖或在局部繁殖后大量内毒素进入血流（如小儿急性中毒性痢疾）。

3）菌血症：病原菌由局部侵入血流，未在其中生长繁殖或极少量繁殖而引起的轻微症状。此种情况见于某些细菌在体内的一过性播散过程，细菌只短暂出现于血流中，如脑膜炎奈瑟菌、伤寒沙门菌第一次进入血流。

4）败血症：病原菌侵入血流并在血中大量繁殖，其产生的内、外毒素等毒力因子所引起的全身中毒症状。症状主要有高热、皮肤黏膜淤血、肝脾大甚至肾衰竭等。

5）脓毒血症：化脓性细菌侵入血流后，在血中大量繁殖，并通过血流扩散到机体其他组织或器官，产生新的化脓性病灶所引起的症状。例如，金黄色葡萄球菌脓毒血症常引起多发性肝脓肿、皮下脓肿、肾脓肿、肺脓肿等。

（三）带菌状态

有时病原菌在隐性或显性感染后，并未被完全消除，而继续在体内存留一段时间，并不断被排出体外，称为带菌状态。处于带菌状态的人称为带菌者（carrier），如白喉、伤寒等传染病患者，病后常出现带菌状态。带菌者经常或间歇排出病原菌，是重要的传染源。

第三节　医院感染

一、概述

医院感染指住院患者在医院内获得的感染，包括在住院期间发生的感染和在医院内获得出院后发生的感染，但不包括人院前已开始或者入院时已处于潜伏期的感染。医院工作人员在医院内获得的感染也属医院感染。

医院内经常有各种患者聚集，医院环境容易被病原微生物污染，从而为疾病的传播提供外部条件，促进医院感染的发生。医院感染不仅给患者增加痛苦，也增加了个人和国家的经济负担。因此，防止医院感染是刻不容缓的任务。

二、医院感染的来源

医院感染可分为内源性感染和外源性感染。

1. 内源性感染　又称自身感染，是指各种原因引起的患者在医院内遭受自身固有病原体侵袭而发生的医院感染。病原体通常为寄居在患者体内的正常菌群，当个体的免疫功能受损或抵抗力下降时则会成为条件病原菌发生感染。

2. 外源性感染　又称交叉感染，是指各种原因引起的患者在医院内遭受非自身固有的病原体侵袭而发生的感染。病原体来自患者身体以外的个体或环境等，包括从他人或接触被污染过的物品、环境而引起的间接感染。

三、医院感染的病原体

引起医院感染的细菌种类甚多。以金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌多见，其他如溶血性链球菌、肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、克雷伯菌、结核分枝杆菌、鼠伤寒沙门菌、其他肠道病原菌，以及新发现的嗜肺军团菌、艰难梭菌等。细菌以外的各类微生物中，以肠道、呼吸道感染的病毒和真菌为主。

上述各种病原微生物主要来自传染性疾病的患者和带菌者。带菌者或无症状的感染者是最危险的传染源；医院工作人员及探视者中的带菌者或无症状感染者，也可成为医院感染的来源。此外，条件病原菌也是医院内感染不可忽视的病原。一般应注意以下几个方面。

1. 长期接受抗菌药物治疗的患者，肠道内的正常菌群失调，使耐药性的条件病原菌得到大量繁殖而致病。

2. 住院患者的病床，往往是兼用于治疗、休息、饮食、更衣，甚至排便等住院生活所必需的多种用途，所以病床周围包括患者衬衣、寝具等容易被粪便中的细菌严重污染，或随

着清理病床而使细菌与灰尘一起污染整个病室。

3. 导尿用留置插管和蓄尿瓶、蓄尿瓶存放处、便器冲洗处等，也是条件病原菌存在和孳生的重要场所。

4. 超声波清洗器和电动吸尘器造成的空气污染，也应引起重视。所以，医院内的吸尘器应装有滤过除菌装置。

四、医院感染的预防与控制

医院感染的传染源多种多样，难以隔离，且病原菌多为来自住院患者粪便和尿液中的条件病原菌，医务人员本身也能成为细菌或病毒的携带者。再加上特异预防办法对这类感染也无能为力。所以，预防医院感染的基本方针应放在切断感染途径这个环节，即要从医院建筑的配置、隔离消毒措施、无菌操作程序、工作人员培训及体检、家属探视制度等方面着手。既要做好医院感染的微生物学监控，又要正确运用医院感染微生物学控制的关键措施，如清洁、消毒、无菌技术、隔离和使用抗生素等。此外，须建立和健全预防医院感染的组织制度，采取综合措施以加强对医护人员进行预防医院感染知识的教育和监督。



讨论与思考

1. 细菌是如何引起疾病的？
2. 试分析菌血症、败血症、脓毒血症的异同点。
3. 如何预防医院感染？

（王　岚）

第十九章　呼吸道传播的细菌

【学习要点】 常见呼吸道传播细菌的种类；结核分枝杆菌、脑膜炎奈瑟菌、白喉棒状杆菌的主要生物学性状、致病性、所致疾病和防治原则；流感嗜血杆菌、肺炎支原体、嗜肺军团菌、百日咳鲍特菌、肺炎克雷伯菌、麻风分枝杆菌的生物学性状、致病性及所致疾病。

呼吸道传播的细菌是指经呼吸道传播、并引起呼吸道或呼吸道以外器官病变的一类细菌。主要有结核分枝杆菌、脑膜炎奈瑟菌、白喉棒状杆菌、流感嗜血杆菌、肺炎支原体及嗜肺军团菌等。

第一节　结核分枝杆菌

结核分枝杆菌（mycobacterium tuberculosis）俗称结核杆菌（tubercle bacillus）。1882 年，郭霍（Koch）首先发现并证明结核杆菌为结核病的病原体，随着抗结核药物的不断发展和卫生条件的不断改善，世界各国结核病的发病率和死亡率曾大幅度下降。但 20 世纪 80 年代以后由于艾滋病的流行和结核分枝杆菌耐药菌株的出现等原因，结核的发病率又出现了不断升高的趋势。据世界卫生组织报道，目前全球有 17 亿人感染结核杆菌，世界每年新发结核病患者有 900 万例，至少有 300 万人死于该病。近年来我国的肺结核发病率和死亡率已明显上升，每年因结核病死亡的人约有 25 万，位居 27 种法定传染病之首。

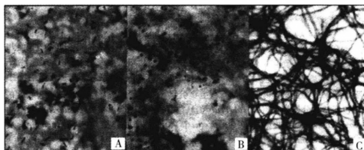
一、生物学性状

（一）形态与染色

典型的结核分枝杆菌为细长稍弯的杆菌。大小为（1～4）μm ×0.4 μm，在痰或组织标本中，常单个存在，呈分枝状排列或聚集成团，在不同的条件下，如在陈旧的病灶和培养物中，形态常不典型，可成 L 型，呈颗粒状、丝状等（图 19－1）。结核分枝杆菌细胞壁中含有大量的脂质，故不易着色，常用齐－尼抗酸性染色，菌体被染成红色，非抗酸菌和其他的细胞等被染色成蓝色。抗酸性与细胞壁中的脂质，特别是其中的分枝菌酸和细胞壁结构的完整性有关。结核分枝杆菌无芽胞、无鞭毛，电镜下观察发现细胞壁外有一层荚膜。

（二）培养特性

结核分枝杆菌为专性需氧菌，营养要求高。常用的培养基为含有丰富营养物质的罗氏（Lowenstein－Jensen）培养基，该培养基内含有蛋黄、甘油、马铃薯、天门冬素、无机盐和能抑制杂菌生长、有利于结核杆菌分离和长期培养的孔雀绿等。生长最适宜的温度为 37 ℃，



A. 细菌型　　B. L 型（颗粒状）　　C. L 型（丝状）

图 19－1　结核分枝杆菌（×1 000）

pH 值以 6.5～6.8 为宜。因其细胞壁脂质含量高，影响物质交换，故生长缓慢，18～24 h 分裂 1 次，在固体培养基上经 2～4 周才出现肉眼可见的菌落。菌落呈颗粒状、结节状或菜花状，乳白色或米黄色，表面干糙。由于含脂质较多，疏水性强，需氧，故在液体培养基中生长时，形成褶皱的菌膜，漂浮于液面。有毒菌株在液体培养基中呈索状生长。

结核分枝杆菌不发酵糖类，与牛分枝杆菌的区别在于结核分枝杆菌可合成烟酸和还原硝酸盐。

（三）抵抗力

结核分枝杆菌细胞壁中含有大量脂质，故对理化因素，尤其是对干燥的抵抗力特别强。在干燥的痰中可存活 6～8 个月，尘埃中保持传染性达 8～10 d。对湿热、紫外线、酒精敏感。液体中加热 62～63 ℃ 15 min、日光照射 2～3 h、70%～75%酒精数分钟即被杀死。结核分枝杆菌对酸、碱有较强的抵抗力，可以抵抗 3%的盐酸、6%的硫酸和 4%的氢氧化钠长达半小时，因此实验室常用此浓度的酸、碱处理杂菌污染的标本和消化标本中的黏稠物质进行分离培养。

（四）变异性

与其他细菌一样，结核分枝杆菌可发生形态、菌落、毒力和耐药性等变异。在体内结核分枝杆菌可对异烟肼、链霉素、利福平等抗结核药产生耐药性。耐药性结核分枝杆菌可呈 L 型，L 型菌在一定的条件下可恢复到原来的细菌状态。结核分枝杆菌变异株的菌落为光滑型，耐药菌株的毒力往往减弱。毒力变异现象可经人工培养连续传代实现，卡介苗（BCG）就是 1908 年 Calmette 和 Guerin 二人将有毒的牛型结核分枝杆菌培养在含甘油、胆汁、马铃薯的培养基中经 13 年 230 次传代，获得减毒菌株，用于制备疫苗，预防结核病。

二、致病性与免疫性

（一）致病物质

结核分枝杆菌不产生内毒素与外毒素，也不产生侵袭性酶。其致病性主要与菌体某些成分对机体的刺激、菌体在组织细胞内大量繁殖引起的炎症、代谢产物的毒性，以及菌体成分造成的免疫损伤等有关。

1. 荚膜　主要成分为多糖，含少量蛋白质及脂质，荚膜能与吞噬细胞表面的补体受体 3（CR3）结合，有助于结核分枝杆菌在宿主细胞上的黏附与入侵；荚膜中的多种酶类物质可降解宿主组织中的大分子物质，有利于细菌的生长繁殖；荚膜能防止宿主的有害物质与结核

分枝杆菌接触，从而保护菌体。

2. 脂质　菌体脂质的含量占细胞壁干重的60%左右，与毒力有密切的关系。脂质的毒性成分有：①磷脂：能刺激单核细胞增生、抑制蛋白酶的分解、能使结核病灶形成结核结节和干酪样坏死。②索状因子：存在于有毒结核杆菌的细胞壁中，是分枝菌酸与海藻糖结合的一种糖脂。它可破坏细胞线粒体膜和抑制氧化磷酸化过程，干扰细胞呼吸，并能抑制粒细胞游走和引起慢性肉芽肿。③蜡质D：是分枝菌酸与肽糖脂的复合物，可激发机体产生迟发型超敏反应。④硫酸脑苷脂：能抑制吞噬细胞中的吞噬体与溶酶体结合，有助于结核分枝杆菌在吞噬细胞内长期存活。

3. 蛋白质　结核分枝杆菌具有多种蛋白质，重要的蛋白质是结核菌素，结核菌素与蜡质D结合，能引起较强的迟发型超敏反应。

（二）所致疾病

结核病的传染源主要是排菌的肺结核患者，结核分枝杆菌可通过呼吸道、消化道或损伤的皮肤侵入易感机体，侵犯肺、肠、肾、骨和神经系统等器官组织，引起相应部位的结核病。

1. 肺结核　肺结核最为多见，由于不同患者所感染的结核分枝杆菌其毒力、数量和感染者的免疫状态不同，肺结核分为两大类：①原发感染：多见于儿童。结核分枝杆菌借飞沫、尘埃经呼吸道侵入易感者体内。在肺泡局部引起以中性粒细胞及淋巴细胞浸润为主的渗出性炎症，称为原发灶。原发灶多见于肺上叶下部和下叶上部。结核分枝杆菌可经淋巴管扩散至肺门淋巴结，引起肺门淋巴结肿大。原发灶、淋巴管炎和肿大的肺门淋巴结，被称为原发综合征。在感染后的3～6周，机体可产生特异性细胞免疫，同时也出现迟发型超敏反应。随着特异性免疫的产生，90%以上的原发感染可经纤维化或钙化而自愈。但病灶内常有少量的结核分枝杆菌长期潜伏，潜伏的结核分枝杆菌不但可以刺激机体产生免疫，还可以作为以后内源性感染的来源。有少数患者因为免疫力低下，结核分枝杆菌可经血流扩散，引起全身粟粒性结核或结核性脑膜炎等。②继发感染：多发生于成年人。结核分枝杆菌可以是潜伏于原发感染灶内残存的结核分枝杆菌，也可以是从外界再次吸入的。继发感染由于机体已经形成对结核分枝杆菌的特异性细胞免疫，故对再次侵入的结核分枝杆菌有较强的局限能力。因此，病灶常限于局部，一般不累及附近的淋巴结。结核病干酪样坏死灶被纤维素包围，可以逐渐钙化而痊愈。若机体免疫应答能力低下，干酪样坏死发生液化，结核分枝杆菌则在液化灶中大量繁殖。病灶坏死组织吸入气管、支气管时，结核分枝杆菌可随痰排出，传染性极强。

2. 肺外结核　少数患者，结核分枝杆菌可经淋巴循环、血液循环或痰液中的菌被咽入消化道等引起肺外结核，如结核性脑膜炎、泌尿生殖系统结核、骨与关节结核、淋巴结结核、肠结核病及结核性腹膜炎等，免疫力极度低下的患者（如AIDS患者）甚至可发展为全身播散性结核。近年来发现，肺外结核标本中结核分枝杆菌L型检出率较高，应引起临床足够的重视，避免漏诊或误诊。

（三）免疫性

人类对结核分枝杆菌的感染率很高，但发病率较低，这表明人类对结核分枝杆菌有一定的免疫力。机体感染结核分枝杆菌后，虽能产生抗体，但这些抗体仅对细胞外的细菌有一定的作用而对细胞内的细菌不起作用。抗结核免疫主要是细胞免疫。当致敏T细胞再次接触结核分枝杆菌时可释放出多种淋巴因子，如IFN－γ、TNF－α、IL－2等，能激活巨噬细胞，

促进细胞内溶酶体含量增加、酶活性增高，使活化的巨噬细胞吞噬能力增强，从而有效地杀灭原发灶中的结核分枝杆菌。

结核的免疫属于传染性免疫或有菌免疫，即只有当结核分枝杆菌在体内存在时才有免疫能力，当体内细菌消失，抗结核免疫也随之消失。

（四）超敏反应与结核菌素试验

1. 超敏反应 在机体形成抗结核分枝杆菌特异性细胞免疫的同时，也形成了对结核分枝杆菌的迟发型超敏反应，二者均为T细胞介导。郭霍现象（Koch phenomenon）解释了上述结果：将结核分枝杆菌初次注入健康豚鼠皮下，10~14 d后局部发生溃疡，深而不愈。附近淋巴结肿大，结核分枝杆菌扩散至全身，表现为原发感染的特点。若用同量结核分枝杆菌经皮下注入曾感染过结核分枝杆菌的豚鼠，1~2 d内局部迅速出现溃疡，但溃疡较浅而易愈合，附近淋巴结不肿大，结核分枝杆菌也很少扩散，表现为继发感染的特点。郭霍现象表明，继发感染机体已产生了一定的免疫力，同时伴有超敏反应。所以炎症反应发生快、病灶局限、表浅而易愈合。

2. 结核菌素试验 结核菌素试验是应用结核菌素检测受试者对结核杆菌是否有迟发型超敏反应的一种试验。常用来判断机体对结核分枝杆菌有无免疫力。

（1）结核菌素试剂：结核菌素试剂有两种，一种为旧结核菌素（old tuberculin，OT），是结核分枝杆菌在甘油肉汤中的培养物经杀菌、过滤、浓缩而成。其主要成分是结核分枝杆菌蛋白。另一种是纯蛋白衍生物（purified protein derivative ，PPD）。PPD又分为结核杆菌制成的PPDC和卡介苗制成的BCGPPD。

（2）试验方法：目前结核菌素试验多用PPD。取两种PPD各5个单位注入前臂掌侧皮内，48~72 h观察结果。

（3）结果与意义：如局部出现红肿硬结大于5 mm者为阳性反应。大于15 mm为强阳性反应。结核菌素试验阳性反应，表明曾感染过结核分枝杆菌或卡介苗接种成功，不一定有结核病。强阳性者可能患有活动性结核，应进一步检查。阴性反应一般表明未感染过结核分枝杆菌，但感染初期、老年人，严重结核病患者、结核病患者同时患有其他传染病或使用免疫抑制剂，致免疫功能受抑制时，均可暂时呈阴性反应。

（4）临床应用：结核菌素试验常用于：①选择卡介苗接种对象及接种效果测定，结核菌素试验阴性者应接种BCG。②可作为部分人群结核病的辅助诊断，如强阳性反应表明可能有活动性结核。③间接检测肿瘤患者的细胞免疫功能。

三、微生物学检查

（一）标本采取

根据感染部位不同采集不同的标本，如痰、尿、粪、脑脊液、胸水、血液及病变部位的分泌物或组织细胞等。有杂菌的标本，如痰、尿、粪等，需经4% NaOH或6% H_2SO_4处理15 min杀死杂菌，溶解标本中的黏稠物质，然后离心沉淀，取沉淀物做涂片检查、培养或动物试验。脑脊液、胸水、腹水可直接离心沉淀，取沉淀物检查。

（二）检查方法

1. 直接涂片镜检 标本直接涂片或集菌后涂片，抗酸染色，镜检，若发现抗酸阳性菌，可做出初步诊断。

2. 分离培养 将标本接种于罗氏固体培养基上，37 ℃培养，每周观察1次。因结核分

枝杆菌生长缓慢，一般需4~6周才能长出肉眼可见的菌落。也可将标本接种于含血清的液体培养基或涂于无菌玻片上放置液体培养基中进行培养，37℃培养1~2周可见管底有颗粒生长，取沉淀物涂片，或取玻片培养物进行染色镜检，可快速获得结果，必要时可取培养物做生化反应或动物试验。

3. 动物试验　取集菌后的标本注入豚鼠腹股沟皮下。3~4周后发现局部淋巴结肿大，结核菌素试验阳性，即可进行解剖，观察局部淋巴结、肺、肝等器官有无结核病变，并可进行涂片检查或分离培养鉴定。

4. 快速诊断　常规的结核分枝杆菌检查须要有一定量菌体才能获得阳性结果，随着免疫学诊断技术的迅速发展，目前应用聚合酶链反应（PCR）技术快速鉴定结核分枝杆菌的DNA，该方法无需培养，1~2 d内即可得出结果。

四、防治原则

除进行卫生宣传教育、对患者早期发现、隔离和积极治疗，防止结核病的传播外，卡介苗接种是预防结核病最有效的措施。目前，我国规定出生后即接种卡介苗，7岁时复种，在农村12岁时再复种1次。1岁以上的儿童应先做结核菌素试验，阴性者再接种卡介苗。卡介苗接种后2~3个月后做结核菌素试验，如阴性说明卡介苗接种失败，应重新接种。接种后免疫力可维持3~5年。由于卡介苗存在一些不足，目前正在研制一些新的结核疫苗，如亚单位疫苗、基因重组疫苗、核糖体RNA疫苗等。

结核病的治疗在于控制疾病，促进病灶愈合，消除症状和防止复发。目前最常用的药物有链霉素、异烟肼、利福平、乙胺丁醇等。利福平与异烟肼等药物的联合应用，不仅有协同作用而且可减少细菌耐药菌株的产生。

第二节　脑膜炎奈瑟菌

脑膜炎奈瑟菌俗称脑膜炎球菌（meningococcus），是流行性脑脊髓膜炎（流脑）的病原体。

一、生物学性状

（一）形态与染色

肾形或豆形革兰阴性双球菌，两菌体凹面相对，直径为0.6~0.8 μm，排列较不规则。在患者脑脊液中，多位于中性粒细胞内（图19-2），形态典型。新分离菌株大多有荚膜和菌毛。

（二）培养特性及生化反应

营养要求较高，需在含血清或血液的培养基中才能生长。常用80℃加温的血琼脂培养基（巧克力色培养基）。专性需氧，5% CO_2条件下生长更佳。最适生长温度为37℃，低于30℃或高于40℃的环境不生长。菌落圆形、光滑、透明，似露滴状。血琼脂培养基上不溶血。可产生自溶酶，人工培养物超过48 h常死亡。大多数脑膜炎奈瑟菌能分解葡萄糖和麦芽糖，产酸不产气。

（三）分类

依据荚膜多糖群特异性抗原的不同，分13个血清群，我国流行以A群为主，近年发现

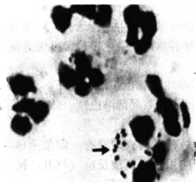


图 19－2 脑膜炎球菌（脑脊液涂片）

有 B 群和 C 群的感染。

（四）抵抗力

对理化因素的抵抗力很弱。对干燥、热力、一般消毒剂等均敏感。

二、致病性和免疫性

脑膜炎奈瑟菌的致病物质包括荚膜、菌毛、IgA1 蛋白酶和脂寡糖抗原（Li pooligosaccharide，LOS），其中 LOS 与革兰阴性菌的 LPS 相似，有内毒素作用，是脑膜炎奈瑟菌的主要致病物质。LOS 可作用于小血管或毛细血管，引起血栓、出血，导致皮肤出血性淤斑和微循环障碍；作用于肾上腺致肾上腺出血；大量 LOS 可引起弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC）及中毒性休克。

流脑的传染源是患者或带菌者，在流行期间人群中带菌率可高达 70% 以上。细菌主要通过飞沫传播，细菌侵入易感者机体首先在鼻咽部繁殖，潜伏期为 2 ~ 3 d，由于细菌毒力、数量和机体抵抗力的强弱不同，故患者的病情轻重、复杂程度不一。多数患者仅表现上呼吸道炎症，继而细菌大量繁殖进入血液引起菌血症或败血症，患者突然恶寒、高热、恶心呕吐、皮肤黏膜上出现出血点或出血斑。少数患者细菌侵入中枢神经系统侵犯脑脊髓膜，引起化脓性炎症，产生剧烈头痛、喷射性呕吐、颈项强直等脑膜刺激症状。严重患者可出现中毒性休克。

机体对脑膜炎球菌的免疫以体液免疫为主。母体隐性感染或预防接种而产生的 IgG 类抗体可通过胎盘传给胎儿，故 6 个月内婴儿很少患流脑。

三、微生物学检查

标本可采取脑脊液、血液或刺破出血斑取渗出物，标本采集后应注意保暖、保湿并立即送检。

（一）直接镜检

将脑脊液离心沉淀，取其沉渣直接涂片染色，镜检时发现中性粒细胞内外有革兰阴性双球菌，即可初步诊断。对出血斑应先消毒，然后用无菌针头刺破挤出少量血液或组织液，制成印片、染色、镜检。

（二）分离培养与鉴定

脑脊液或血液标本可先经血清肉汤增菌，阳性者做生化反应或血清凝集试验鉴定。

（三）快速诊断法

脑膜炎球菌易自溶，患者脑脊液或血清中有可溶性抗原存在，故可用已知抗血清做对流免疫电泳、SPA 协同凝集试验等方法，快速检测患者脑脊液或血清中的抗原。

四、防治原则

隔离患者，控制传染源，切断传播途径。流行期间儿童可口服磺胺类药物等进行预防。对儿童注射流脑荚膜多糖疫苗进行特异性预防，目前常用的疫苗为 A、C 二价或 A、C、Y 和 W135 四价混合多糖菌苗。

第三节　白喉棒状杆菌

白喉棒状杆菌（*C. diphtheriae*），俗称白喉杆菌，是白喉的病原体。白喉是一种急性呼吸道传染病，患者的咽喉部出现灰白色的假膜。本菌不侵入血流，细菌在局部生长，其外毒素进入血液后可引起全身中毒症状。

一、生物学特性

（一）形态与染色

白喉棒状杆菌细长稍弯，菌体粗细不均，一端或两端膨大呈棒状，呈多形性。菌体大小为（1～5）μm ×（0.3～0.8）μm，排列不规则，常呈 V、L 状或栅栏状。无鞭毛、无荚膜、无芽胞。革兰阳性，用亚甲蓝染色菌体着色不均匀，菌体一端或两端可见着色较深的颗粒；用奈瑟染色（Neisser stain）或 Albert 染色法，这些颗粒与菌体着色不同（图 19－3），故称为异染颗粒。具有鉴别意义。细菌衰老时异染颗粒消失。

（二）培养特性

需氧或兼性厌氧。培养最适温度为 37 ℃，适宜的 pH 值为 7.2～7.8。营养要求较高，在含有凝固血清的吕氏培养基（Loeffler medium）上生长迅速，涂片染色观察，细菌形态典型，异染颗粒明显，培养 12～18 h 能形成细小、灰白色、圆形突起的光滑菌落。在 0.03%～0.04% 亚碲酸钾血琼脂平板上，白喉棒状杆菌能吸收亚碲酸盐，并使其还原为元素碲，菌落呈黑色。

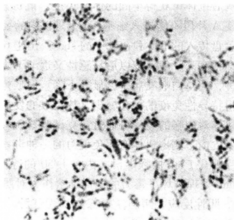


图 19－3　白喉棒状杆菌异染颗粒（Albert 染色）

（三）抵抗力

白喉棒状杆菌对湿热较敏感，煮沸 1 min 或加热 58 ℃ 10 min 即可致死，对一般消毒剂敏感，可被 3% 来苏 10 min、1% 石炭酸 1 min 杀死。但对干燥、日光和寒冷的抵抗力较多数无芽胞细菌强，在衣物、儿童玩具等物品中可存活数日至数周。对青霉素和红霉素敏感。

二、致病性与免疫性

（一）致病因素

白喉棒状杆菌存在于患者和带菌者的鼻咽腔中，经呼吸道进行传播。主要的致病物质是白喉外毒素，当β棒状杆菌噬菌体侵袭无毒白喉棒状杆菌时，其编码外毒素的基因与宿主细胞染色体整合，无毒白喉棒状杆菌则成为产毒的白喉棒状杆菌，产生白喉毒素。白喉毒素是一种毒性强，抗原性强的蛋白质，相对分子质量为62 000，由A、B两个肽链借二硫键连接组成。经胰蛋白酶处理后，两条肽链可以解离，分解成A、B两个片段。A片段是毒素的活性中心，能使细胞内肽链合成中必需的延长因子2失活，阻断宿主细胞蛋白质的合成，引起组织坏死和病变；B片段本身无活性，但能与心脏细胞、神经细胞等表面受体结合，协助A片段进入易感细胞内。

（二）所致疾病

人对白喉棒状杆菌普遍易感。当病原菌进入机体后，细菌在鼻咽部黏膜上生长繁殖，并产生外毒素，引起局部炎症及全身中毒症状。本病的潜伏期为2～7d，细菌和毒素引起局部黏膜上皮细胞坏死、血管扩张、组织水肿、炎症细胞浸润。血管渗出液中的纤维蛋白，将炎症细胞、黏膜坏死组织和细菌凝聚一起，形成灰白色膜状物，称为假膜。假膜与组织紧密黏连不易拭去，如强行剥离可引起出血。若假膜扩展到气管、支气管黏膜，则容易脱落而引起呼吸道阻塞，导致呼吸困难或窒息。这也是白喉早期致死的主要原因。白喉棒状杆菌不侵入血流，其毒素被吸收进入血液，迅速与敏感组织如周围神经、心肌、肾上腺、肝、肾等结合，引起临床各种表现，如心肌炎、软腭麻痹、声音嘶哑、肾上腺功能障碍等。该菌偶见侵犯眼结膜、外耳道、皮肤伤口等处。

（三）免疫性

病后机体可获得牢固的体液免疫。抗毒素可以阻止毒素B片段与敏感动物细胞受体结合，使A片段不能进入细胞。6个月以内的婴儿对细菌的易感性较低，主要是由于获得从母体经胎盘传入的IgG和初乳中的sIgA。出生6个月后，从母体获得的抗毒素逐渐消失，易感性逐渐增高。一般5岁以后易感性又逐渐下降。近年来由于婴儿和学龄前儿童普遍进行了预防接种，儿童白喉发病率已显著下降。白喉棒状杆菌在人群中传播日益减少，致使以隐性感染获得特异性免疫的机会减少，故白喉的发病年龄有推迟趋势。

机体对白喉的免疫可通过锡克试验（Schick test）来判定。锡克试验是用少量毒素注入受试者皮内，测定机体有无免疫力的一种毒素与抗毒素的中和反应。方法是在一侧前臂掌侧皮内注射0.1 mL白喉毒素（内含1/50的豚鼠最小致死量），另一侧注射0.1 mL经加热80 ℃ 5 min处理破坏了毒力的同样毒素作为对照。结果与意义如下：

1. 阴性反应 两侧注射部位均无红肿。显示血液中有足够的抗毒素中和注入的毒素，说明机体对白喉有免疫力。

2. 阳性反应 试验侧注射处于24～48 h开始红肿，直径1～2 cm，4～7 d达高峰，以后逐渐消退，对照侧无反应。说明血液中没有足够的抗毒素中和注人的毒素。表明机体对白喉易感，无免疫力。

3. 假阳性反应 两侧注射处均于注射后6～18 h出现红肿，1～2 d消退。表明机体对毒素蛋白质发生超敏反应，但血液中仍有足够的抗毒素中和外毒素，对白喉有免疫力。

4. 混合反应 两侧注射处均于注射后6～18 h出现红肿。对照侧于1～2 d后消退，试验

侧至第 4 日才达高峰。表明机体对毒素蛋白质发生超敏反应，但对白喉无免疫力。

三、微生物学检查

用无菌棉拭采集咽喉部位假膜边缘的分泌物。采集时动作要轻柔，以免引起病变部位出血。主要的检查方法有：

（一）直接涂片镜检

将标本涂片、固定后，用亚甲蓝、Neisser 或 Albert 染色、镜检。若找到有异染颗粒的棒状杆菌，根据形态、排列特征，结合临床症状，做出初步诊断。

（二）分离培养

方法有：①将棉拭标本接种于吕氏血清斜面或鸡蛋斜面培养基，37 ℃培养 6 ~ 12 h 后，染色镜检，有助于快速诊断。②将棉拭标本或吕氏血清斜面上材料接种于亚碲酸钾血琼脂平板，37 ℃培养，待平板上出现典型的灰色或黑色菌落后，取菌落涂片染色镜检。③无菌棉拭子浸牛血清，置无菌试管内高压灭菌后采取标本，37 ℃培养 10 h 后，涂片、染色、镜检。

（三）毒力试验

毒力试验是鉴别产毒白喉杆菌与其他棒状杆菌的重要试验，方法有：①琼脂 Elek 平板毒力试验：在蛋白胨肉汤或牛肉消化液的琼脂平板上，将待检菌与阳性对照产毒菌平行划线接种。然后将浸有白喉抗毒素的滤纸条垂直放置于平板中央。37 ℃培养 24 ~ 48 h，若待测菌能产生相应外毒素，则在滤纸条两旁菌苔两侧的一定位置上出现白色沉淀线。②豚鼠试验：取体重约 250 g 的豚鼠 2 只，对照组豚鼠于试验前 12 h 由腹腔注射白喉抗毒素 500 u 作为对照。然后将待检菌 48 h 的培养液 2 mL，经皮下注入 2 只豚鼠皮内。观察 2 ~ 4 d，若未注射白喉抗毒素的豚鼠死亡，而对照豚鼠存活，说明待检菌为有毒菌株。

四、防治原则

目前我国应用百日咳菌苗、白喉类毒素和破伤风类毒素混合制剂（简称百白破三联疫苗）进行人工自动免疫，效果良好。对密切接触过白喉患者的易感儿童，应肌肉注射白喉抗毒素进行紧急预防。对白喉患者要及时隔离，治疗应早期、足量使用白喉抗毒素并配合应用青霉素或红霉素等抗生素。

第四节　流感嗜血杆菌

流感嗜血杆菌俗称流感杆菌，是流行性感冒时继发感染的常见病原菌。

该菌为革兰阴性小杆菌，呈球杆状、长杆状和或丝状，无鞭毛、无芽胞，多数菌株有菌毛。有毒菌株初次培养时，幼龄菌具有荚膜，培养稍久后，因自溶酶的作用，荚膜消失。需氧或兼性厌氧，生长营养要求较高，培养较困难，生长时需要 X 和 V 两种生长辅助因子。血液中含有 X 和 V 因子。该菌在巧克力色琼脂平板上生长良好，培养 18 ~ 24 h 后，形成细小、无色、透明的露滴状菌落。将流感嗜血杆菌与金黄色葡萄球菌在同一血琼脂平板上培养，由于金黄色葡萄球菌能给流感嗜血杆菌提供 V 因子，故在金黄色葡萄球菌菌落周围的流感嗜血杆菌菌落较大，离金黄色葡萄球菌菌落越远流感嗜血杆菌的菌落越小，该现象称为卫星现象，有助于流感嗜血杆菌的鉴定。

流感嗜血杆菌的抵抗力较弱，加热 56 ℃ 30 min 即被杀死，对干燥及一般消毒剂均敏感。

主要致病物质是荚膜、菌毛、内毒素和 IgA 蛋白酶。流感嗜血杆菌主要寄居在人的上呼吸道，所致人类疾病包括原发性感染和继发性感染。原发性（外源性）感染，多为有荚膜的 b 型菌株引起的急性化脓性感染，如喉炎、鼻咽炎、化脓性脑膜炎、化脓性关节炎等，以小儿多见。继发性（内源性）感染多有呼吸道寄居的无荚膜菌株引起，常继发于流感、麻疹、百日咳、肺结核病等。临床表现有慢性支气管炎、鼻窦炎、中耳炎等，以成人多见。

机体对流感嗜血杆菌的免疫以体液免疫为主，荚膜多糖特异性抗体对机体有保护作用，可增强吞噬细胞的吞噬作用并可激活补体发挥溶菌作用。

微生物学检查应根据临床症状采取相应标本，如脑脊液、鼻咽分泌物、痰液、脓汁及血液等，直接涂片镜检或将标本接种于巧克力色琼脂平板或含脑心浸液的血琼脂平板上，分离培养，根据菌落特征及卫星现象等进行鉴定。

用 b 型流感嗜血杆菌荚膜多糖菌苗进行预防接种，对机体有保护作用，报道其有效保护率达 93% 左右。治疗可选广谱抗生素或磺胺类药物。

第五节　肺炎支原体

肺炎支原体（M. pneumoniae）直径大小为 0.3～0.5 μm，因无细胞壁而呈高度多型性，如球型、球杆状、棒状、分枝状等。革兰阴性，但不易着色，一般用吉姆萨（Giemsa）染色，菌体染成紫色。营养要求较高，除基础营养物质外还需加入 10%～20% 的人或动物血清以提供支原体所需的胆固醇，初次分离时需要加入 10% 的酵母浸膏并提供 5% CO_2，最适 pH 值为 7.6～8.0，因无细胞壁，故对理化因素敏感，不耐干燥、不耐热，加热 50 ℃ 30 min 可致死。

肺炎支原体主要经飞沫传播，引起人类原发性非典型肺炎，其病理改变以间质性肺炎为主。本病多发于青少年，以 5～15 岁感染率最高。一年四季均可发病，夏末秋初多见，临床表现以发热、咳嗽、头痛、咽喉痛和肌肉痛为主。主要症状一般在 10 d 后减轻，但肺部 X 线改变可持续 4～6 周才能消失。婴幼儿发病后病情较重，发病急，病程长，以呼吸困难为主。个别患者可伴有呼吸道以外的并发症，如皮疹、心血管和神经系统症状等。

肺炎支原体为细胞外寄生菌，以体液免疫为主，感染后呼吸道局部产生的 sIgA 对机体的再感染有重要的保护作用。

第六节　其他细菌

一、嗜肺军团菌

嗜肺军团菌为两端钝圆的小杆菌，有时呈多形态。有菌毛和单鞭毛，无荚膜和芽胞。革兰阴性，但一般不易着色，常用吉姆萨（Giemsa）或迪特尔（Dieterle）镀银染色，分别呈红色和黑褐色。为专性需氧菌。营养要求高，在含半胱氨酸和铁的培养基上才能生长，最适生长温度为 37 ℃，最适 pH 值为 6.9～7.0。在 2.5%～5% CO_2 环境中生长良好，但生长缓慢，初次分离需 5～7 d 才能生长，菌落圆形、灰白色、湿润而有光泽。

本菌在自然界广泛存在，生存能力强，在自来水中可存活一年以上。对干燥、紫外线和一般消毒剂敏感。

嗜肺军团菌的致病物质与微荚膜、菌毛、毒素及多种酶类物质有关。疾病多发于夏秋季，主要通过呼吸道传播，带菌飞沫气溶胶可直接被吸入呼吸道，引起以肺部为主的全身感染。军团菌病临床有三种类型：①流感样型，临床症状为发热、头痛、肌痛等。一般持续3～5d症状缓解，预后良好。②肺炎型，亦称军团病，起病急，患者可出现高热、寒战、干咳、胸痛、呕吐、腹痛、腹泻、肾功能减退、精神紊乱、谵妄等中枢神经系统症状。死亡率高达10%～20%。③肺外感染型，为继发性感染，可出现肝、肾、脑等多脏器感染的症状。

微生物学检查可取相应标本如痰液、胸水、血液、器官吸取物或肺活组织。将检材接种在活性炭酵母浸液（BCYE）培养基上，置2.5%～5% CO_2 环境中培养5～7 d，根据培养特性、菌落特征、生化反应做出鉴定，也可将标本用已知荧光素标记的抗体进行直接荧光检查。

目前尚无特异性预防方法。加强水源管理，注意人工输水管道和设施的消毒处理，防止军团菌污染空气和水源，减少发病。治疗可首选红霉素、利福平等。

二、百日咳鲍特菌

百日咳鲍特菌俗称百日咳杆菌，是人类百日咳的病原菌，人类是百日咳杆菌唯一的宿主。

该菌为革兰阴性短小杆菌或卵圆形菌。有毒菌株有荚膜和菌毛。专性需氧，最适生长温度为35～36 ℃，pH值为6.8～7.0，营养要求较高，生长缓慢。初次分离时用含有甘油、马铃薯和血液的鲍-金（bordet-Gengou）培养基，培养2～3 d后，形成细小、光滑、不透明、银色的珍珠状菌落，周围有不明显的狭窄溶血环。

有菌体O抗原和菌体表面成分K抗原。K抗原又称凝集素。

细菌抵抗力弱，日光照射1 h、湿热56 ℃ 30 min可致死，对一般消毒剂和多种抗生素敏感。

致病物质有荚膜、菌毛、内毒素及多种生物活性物质。传染源为早期患者和带菌者，儿童易感，通过飞沫传播，细菌进入机体后，以菌毛的作用黏附在呼吸道上皮细胞上，生长繁殖产生毒素，造成上皮细胞纤毛麻痹，细胞坏死，影响黏稠物的排出，刺激支气管黏膜感觉神经末梢，反射性地引起剧烈的连续性咳嗽。病程分为三个时期：①卡他期：此期症状类似感冒，传染性最强，可持续1～2周。②痉挛期：出现阵发性痉挛性咳嗽，伴有特殊的高音调鸡鸣样吼声。此期持续6～7周。③恢复期：痉挛性咳嗽减轻，次数减少，完全恢复需要数周到数月。

病后或预防接种后可获得持久的免疫力，再次感染的病例很少见，病后血中可检出保护性抗体、补体结合抗体等多种特异性抗体，但目前认为，sIgA具有抑制百日咳杆菌黏附于器官黏膜上皮细胞的作用。

微生物学检查：病初取鼻咽拭，痉咳期用咳碟法收集标本。将标本接种于鲍-金培养基。37 ℃培养2～3 d后，根据菌落特点进行鉴定或用荧光抗体法检查标本中的抗原。

目前常用百白破三联疫苗进行人工自动免疫，效果良好。治疗可首选红霉素、氨苄西林等。

三、肺炎克雷伯菌

肺炎克雷伯菌（K. pneumoniae）属肠杆菌科克雷伯菌属细菌成员之一。克雷伯菌属有7

个种，其中肺炎克雷伯菌又分三个亚种，即肺炎亚种、鼻炎亚种和鼻硬结亚种。

肺炎克雷伯菌肺炎亚种同克雷伯菌属，均为革兰阴性短粗杆菌，有明显的荚膜和菌毛，不产生鞭毛和芽胞。兼性厌氧，营养要求不高，普通培养基上可形成较大、灰白色黏液型菌落，挑取时易拉成丝。在肠道鉴别培养基上能发酵乳糖产酸，呈现有色菌落。有 O 抗原和 K 抗原。

肺炎克雷伯菌是目前除大肠杆菌外医源性感染中最重要的条件病原菌。可引起典型的原发性肺炎。也能引起各种肺外感染，包括肠炎、婴儿脑膜炎和泌尿道感染等。鼻炎亚种，俗称臭鼻杆菌，能引起慢性萎缩性鼻炎。鼻硬结亚种俗称鼻硬结杆菌，可引起呼吸道黏膜、口咽部、鼻和鼻旁窦感染，出现慢性肉芽肿病变和硬结形成。

四、麻风分枝杆菌

麻风分枝杆菌（M. leprae）简称麻风杆菌，是麻风病的病原菌。麻风是一种潜伏期长、发病慢、病程长的慢性传染病，主要侵犯皮肤和周围神经，少数病例可累及深部组织和内脏器官。麻风为世界性分布。经大力开展防治麻风工作后，我国的麻风病发病率大幅度降低。

麻风分枝杆菌的形态、染色性和结核分枝杆菌相似，菌体大小为（2～7）μm×0.4 μm，为抗酸杆菌，菌体细长略弯曲，麻风分枝杆菌是一种典型的胞内寄生菌，被感染的细胞内可见有大量麻风分枝杆菌，且常聚集成束状，这些细胞的胞质呈泡沫状，称为麻风细胞。麻风分枝杆菌在体外人工培养尚未成功。有人将细菌接种于小白鼠足垫，麻风分枝杆菌可在其局部繁殖；经皮内或静脉注人犰狳体内，可引起瘤型麻风，故小白鼠和犰狳是研究麻风分枝杆菌的主要动物模型。

麻风分枝杆菌对干燥和低温有抵抗力。在干燥环境中 7 d 内仍有繁殖能力，-13～-60 ℃可存活数月，但对紫外线和湿热敏感，阳光直射 3 h 或 60 ℃ 1 h 该菌可失去繁殖能力。

麻风患者，尤其是瘤型患者是麻风的唯一传染源。麻风分枝杆菌经患者鼻、口、咽喉黏膜分泌物、皮疹渗出液、精液、阴道分泌物排出，主要通过呼吸道、破损的皮肤黏膜和密切接触的方式传播，以家庭内传播多见。麻风分枝杆菌侵人人体后能否发病，发病后的病理演变过程及临床表现均取决于机体的免疫力。根据机体的免疫状态、病理变化、临床表现和细菌学检查可将麻风分为两种类型：①结核样型（tuberculoid type）：占麻风病例的 60%～70%，主要侵犯皮肤、黏膜与外周神经，很少侵犯内脏。结核样型麻风患者细胞免疫正常，血清内无抗麻风分枝杆菌的抗体。病检细胞内麻风分枝杆菌数量极少，故传染性小，预后较好。②瘤型（lepromatous type）：占麻风病例的 20%～30%。细菌可侵犯皮肤、黏膜及外周神经系统，并可累及深部的组织和器官，形成肉芽肿病变。患者细胞免疫缺陷但体液免疫正常，血清内有大量自身抗体。自身抗体与受损组织释放的抗原结合，形成免疫复合物，沉积在皮肤或黏膜下，形成红斑或结节。面部的结节可融合呈狮面容，是麻风的典型病灶，瘤型麻风为开放型麻风，传染性强，病情严重。若不治疗病情将逐渐恶化。

微生物学检查可取患者鼻黏膜或皮肤病变部位刮取物，经抗酸染色后镜检，若发现抗酸阳性细菌或麻风细胞，结合病史、临床表现可做出诊断。结核样型患者标本中很难找到抗酸阳性细菌。

目前对麻风病尚无特异性预防措施，对可疑患者要做到早发现、早隔离、早治疗。由于麻风分枝杆菌与结核分枝杆菌有共同抗原，用卡介苗接种预防麻风有一定效果。治疗药物主要有砜类、利福平、氯法齐明（氯苯吩嗪）及丙硫异烟胺。为了防止单一用药产生耐药性，

多采用两种或三种药物联合使用。



讨论与思考

1. 结核分枝杆菌的致病机制与其他细菌相比有何不同？
2. 简述结核菌素试验的结果、意义与临床应用。
3. 简述脑膜炎奈瑟菌的致病性和所致疾病。
4. 说出白喉棒状杆菌的生物学性状、所致疾病和防治原则。
5. 比较流感嗜血杆菌、嗜肺军团菌、百日咳杆菌的致病特点。

（杨增茹）

第二十章　消化道传播的细菌

【学习要点】 常见的消化道细菌及其主要生物学性状和所致疾病；常见的消化道细菌致病物质与免疫性。

消化道传播的细菌是通过粪－口途径进行传播的，细菌经粪便排出，污染环境，再通过各种媒介，如水、手、食物、器皿等经口进入机体。消化道传播细菌主要包括肠道杆菌、弧菌和幽门螺杆菌等。其中肠道杆菌种类繁多，与医学有关的包括埃希菌属、志贺菌属、沙门菌属等；肠道杆菌是一大群生物学性状相似，营养要求不高，生化反应活泼，抗原结构复杂的中等大小的 G^- 杆菌；该类细菌无芽胞，多数有周鞭毛，少数有荚膜。

第一节　埃希菌属

埃希菌属（Escherichia）的细菌一般不致病，为肠道中的正常菌群，其中以大肠埃希菌（E. coli）最重要，是常见的临床分离菌。大肠埃希菌俗称大肠杆菌，人出生后数小时就进入肠道，并伴随终生。

该菌是肠道中重要的正常菌群，并能为宿主提供一些具有营养作用的合成代谢产物（B族维生素等）。但当宿主免疫力下降或细菌侵入肠道外组织器官时，引起肠道外感染，以泌尿系统感染多见。某些血清型细菌株毒力强，可引起腹泻，称为致病性大肠杆菌。此外，大肠埃希菌在环境卫生和食品卫生学中，常被用作粪便污染的卫生学检测指标。

一、生物学性状

（一）形态与染色

该菌大小为（0.4～0.7）μm×（1～3）μm，属革兰阴性杆菌，多数菌株有周鞭毛，病原菌株有菌毛，有些菌株有微荚膜（图 20－1）。

（二）培养特性与生化反应

在普通琼脂平板经 37 ℃ 24 h 培养后，形成直径 2～3 mm 圆形凸起的灰白色菌落。能分解多种糖类，产酸产气，在肠道选择培养基（如 SS 琼脂培养基）上，因糖产酸使菌落显红色，与志贺菌、沙门菌等病原菌易区别。乳糖试验可初步鉴定病原菌与非病原菌，病原菌一般不分解乳糖，而非病原菌大多分解乳糖。典型大肠杆菌的吲哚（I）、甲基红（M）、伏普VP（Vi）和枸橼酸盐（C）利用实验（IMViC）的结果“＋＋－－”。

（三）抗原结构

大肠埃希菌抗原主要有 O、H、K 三种抗原，是血清学分型的基础。通常使用的分型方

法为凝集试验。O 抗原为细胞壁脂多糖最外层的特异性多糖。目前已知 O 抗原有 170 多种，主要产生 IgM 类抗体。大肠埃希菌之间，大肠埃希菌与枸橼酸杆菌属、沙门菌属和耶尔森菌属中的细菌在 O 抗原上存在很多交叉反应。H 抗原位于鞭毛上，加热和用酒精处理可使其变性或丧失。H 抗原有 60 余种，主要产生 IgG 类抗体，与其他肠道菌基本无交叉反应。K 抗原位于 O 抗原的外层，多为菌毛抗原或荚膜抗原，与细菌的侵袭力有关，有 100 余种。表示大肠埃希菌血清型的方式是按 O: K: H 排列，如 O111: K58（B4）: H2。

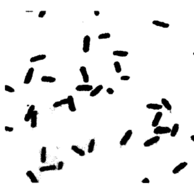


图 20－1 大肠埃希菌（1 000 ×）

（四）抵抗力

该菌对热的抵抗力较其他肠道杆菌强，加热 60 ℃ 15 min 仍有部分细菌存活。在土壤和水中可存活数周至数月。对胆盐、煌绿敏感，对磺胺、链霉素、氯霉素敏感，但易产生耐药性。

二、致病性与免疫性

（一）致病物质

1. 定居因子（colonization factor，CF） 又称黏附素（adhesin），是由质粒控制产生的特殊菌毛。具有很强的黏附肠黏膜细胞的能力，以免细菌被肠蠕动或肠分泌液排出体外。只产生肠毒素而无菌毛的菌株，不会引起腹泻。

2. 外毒素 肠产毒型大肠杆菌可产生多种外毒素，主要有：

（1）不耐热肠毒素（heat labile enterotoxin，LT）：为蛋白质，对热不稳定，60 ℃ 30 min 即被破坏。LT 能激活肠黏膜细胞的腺苷酸环化酶，使 ATP 转化 cAMP，导致细胞内 cAMP 增加，促使肠黏膜细胞过度分泌，肠腔积液，引起霍乱样腹泻。

（2）耐热肠毒素（heat stable enterotoxin，ST）：对热稳定，100 ℃ 20 min 不被破坏。ST 能激活肠黏膜细胞的鸟苷酸环化酶，使 cGMP 升高，导致肠黏膜细胞过度分泌，肠腔积液发生腹泻。

（3）志贺样毒素（Shiga－like toxin，SLT）：肠出血型大肠杆菌产生，SLT－Ⅰ与痢疾志贺菌的志贺毒素（Shiga toxin，ShT）基本相同，SLT－Ⅱ与 ST 有 60% 同源性。SLT 可引起血性腹泻。

（4）肠集聚耐热毒素（enteroaggregative heat－stable toxin，EAST）：由肠集聚型大肠杆菌产生，抗原上与肠产毒型大肠杆菌的 ST 有关，可导致大量液体分泌。

（二）所致疾病

1. 肠道外感染 多为内源性感染。多数大肠埃希菌在肠道内不致病，但移位至肠道外的组织或器官时则可引起肠外感染。以年轻女性泌尿系统感染最常见，如尿道炎、膀胱炎、肾盂肾炎。亦可引起腹膜炎、胆囊炎、手术创口感染等。在婴幼儿、老年人或免疫功能低下者，可引起败血症及新生儿脑膜炎。

2. 肠道感染（胃肠炎） 某些血清型可引起人类胃肠炎，与食入污染的食品和饮用水有关，为外源性感染，根据其致病机制不同，主要有以下 5 种类型（表 20－1）。

（1）肠产毒性大肠埃希菌（enterotoxigenic E. coli，ETEC）：是婴幼儿和旅游者腹泻最常

见的病原菌，致病物质主要是肠毒素和黏附素。临床表现可从轻度腹泻至严重的霍乱样腹泻。污染的水源和食物在疾病的传播中有重要作用。人与人之间不传播。

（2）肠侵袭性大肠埃希菌（enteroinvasive E. coli，EIEC）：较少见，主要侵犯较大儿童和成人。本菌不产生肠毒素，但能侵袭结肠黏膜上皮细胞并在其中生长繁殖，破坏局部组织细胞形成炎症、溃疡，产生黏液脓血便，引起类似痢疾样腹泻。应注意与志贺菌鉴别。

（3）肠致病性大肠埃希菌（enteropathogenic E. coli，EPEC）：是婴幼儿腹泻的主要病原菌，严重者可致死亡，成人少见。不产生肠毒素，但其能黏附于小肠黏膜并大量繁殖，导致肠道黏膜上皮细胞结构和功能受损，引起严重的水样腹泻。腹泻具有自限性，但可以转为慢性。

（4）肠出血性大肠埃希菌（enterohemorrhagic E. coli，EHEC）：能产生志贺样毒素，引起散发性或爆发性出血性结肠炎和溶血性尿毒综合征的病原体。夏季多见，症状轻重不一，可为轻度水样腹泻至伴剧烈腹泻的血便。约10%低于10岁患儿可并发有急性肾衰竭、血小板减少、溶血性尿毒综合征。主要因食用了由EHEC污染的食品（如不洁净的牛奶、水、肉类等）而感染。

（5）肠集聚性大肠埃希菌（enteroaggregative E. coli，EAEC）：产生毒素和黏附素。引起婴儿持续性腹泻、脱水，偶有便血，不侵袭细胞。

表20-1　引起胃肠炎的大肠埃希菌比较

菌种	作用部位	致病物质及其机制	主要疾病和症状
ETEC	小肠	分泌不耐热肠毒素（LT）和耐热肠毒素（ST），导致小肠黏膜对水分吸收功能障碍	旅行者腹泻，婴幼儿腹泻，水样便，呕吐，腹痛，低热
EIEC	大肠	质粒介导侵袭和破坏结肠黏膜上皮细胞	水样便腹泻，继以少量血便，腹痛，发热
EPEC	小肠	质粒介导破坏肠黏膜上皮细胞微绒毛刷状缘，导致微绒毛萎缩变平，致吸收受伤和腹泻	婴儿腹泻，水样便腹泻，恶心，呕吐，发热
EHEC	大肠	溶原性噬菌体编码志贺毒素[Stx-Ⅰ或（和）Stx-Ⅱ]，中断蛋白质合成，导致黏膜损伤	水样便，继以大量血样便和剧烈腹痛，可引起儿童急性肾衰及溶血性尿毒综合征
EAEC	小肠	质粒介导聚集性黏附上皮细胞，阻止液体吸收	婴儿腹泻，持续性水样便腹泻，恶心，呕吐，脱水，低热

三、微生物学检查

（一）标本

肠外感染采取中段尿、血液、脓液、脑脊液等；胃肠炎则取粪便。

（二）分离培养与鉴定

1. 肠道外感染

（1）涂片染色检查：除血液标本外，均需做涂片染色检查。

（2）分离培养：血液接种肉汤增菌，待生长后再移种血琼脂平板。体液标本的离心沉淀物和其他标本直接划线分离于血琼脂平板。35 ~ 37 ℃孵育 18 ~ 24 h 后观察菌落形态。

（3）鉴定：初步鉴定根据 IMViC（ + + － － ）试验，最后鉴定根据系列生化反应。尿路感染尚需计数菌落量，每毫升尿中细菌数≥10 万才有诊断价值。

2. 肠道内感染　将粪便标本接种于鉴别培养基，挑选可疑菌落并鉴定为大肠埃希菌后，再分别用 ELISA 法、核酸杂交、PCR 技术等方法进一步检测。

（三）卫生细菌学检查

大肠埃希菌为人和动物肠道寄生菌之一，它的存在表明外环境、水和食物被人或动物粪便污染，且污染程度与其数量相关，间接提示有肠道病原菌污染的可能。大肠菌群数及细菌总数，已列为水、食物和药品的卫生检测指标。

大肠菌群系指 37 ℃ 24 h 内发酵乳糖产酸产气，需氧和兼性厌氧的肠道杆菌。大肠菌群指数是指每 1 000 mL（g）样品中大肠菌群数。细菌总数是指每毫升或每克样品中所含的细菌数。我国卫生标准规定，每升饮用水中大肠菌群数不得超过 3 个，每 100 mL 瓶装汽水或果汁中，大肠菌群数不得超过 5 个。

四、防治原则

疫苗的预防接种已在畜牧业领域中开展了广泛研究。预防人类 ETEC 感染、O157 感染的疫苗正在研究中。抗生素治疗应在药物敏感试验的指导下进行。

尿道插管和膀胱镜检查应严格无菌操作。对腹泻患者应进行隔离治疗。增强机体免疫力，防止内源性感染。

污染的水和食品是 ETEC 最重要的传染媒介，EHEC 则常由污染的肉类和未消毒的牛奶引起，充分的烹饪可减少感染的危险，同时需加强饮食卫生和水源的管理。

治疗选择庆大霉素、诺氟沙星、新生霉素等。

第二节　志贺菌属

志贺菌属（Shigealla）是人类细菌性痢疾的病原菌，俗称痢疾杆菌（dysentery bacterium），1898 年 Shiga 首先发现，故得名。

一、生物学性状

（一）形态与染色

革兰阴性杆菌，大小（0.5 ~ 0.7）μm ×（2 ~ 3）μm，无芽胞，无荚膜，多数有菌毛。

（二）培养特性与生化反应

营养要求不高。在普通琼脂平板上形成中等大小、半透明、光滑型菌落。在肠道选择培养基上形成无色半透明菌落。分解葡萄糖产酸不产气，除宋内痢疾杆菌能迟缓发酵乳糖外，一般不发酵乳糖。不产生 H_2S，不分解尿素。IMViC 试验结果为“ － + － － ”。

（三）抗原构造与分类

本菌属有 O、K 抗原，无 H 抗原。K 抗原在细菌分类上无意义，但可阻止 O 抗原与相应抗体发生凝集，加热后可消除此作用。O 抗原是分类的依据，可分为群和型特异性抗原。根据 O 抗原和生化反应不同将志贺菌分为 4 群、40 多个血清型（表 20 -2）。

表 20－2 志贺菌属的抗原分类

菌种	群型	亚型	甘露糖	鸟氨酸脱羧酶
痢疾志贺菌	A（1～10）	8a，8b，8c	－	－
福氏志贺菌	B（1～6） X，Y 变种	1a，1b，2a，2b，3a，3b， 3c，4a，4b	＋	－
鲍氏志贺菌	C1（1～18）	＋	－	
宋内志贺菌	D1	＋	＋	

我国以福氏志贺菌多见，其次是宋内志贺菌。痢疾患者中，痢疾志贺菌感染病情较重；宋内志贺菌感染病情较轻；福氏志贺菌感染易转为慢性，病情迁延。

（四）变异性

志贺菌属的抗原结构、生化反应、毒力及对药物的敏感性易发生变异，给细菌的鉴定和治疗带来一定困难。如对氯霉素、链霉素和磺胺的耐药率达80%～100%，但利用耐药性变异制备的依赖链霉素菌株疫苗可用于痢疾的特异性预防。

（五）抵抗力

本菌属对理化因素抵抗力较弱，56 ℃ 10 min 即被杀死，对酸及一般消毒剂敏感。在粪便中志贺菌数小时内死亡，故患者粪便在采集后应立即送检。1%石炭酸 15 min 可杀死本菌。

二、致病性与免疫性

（一）致病物质

致病物质主要有侵袭力和内毒素。有些菌株还可以产生外毒素。

1. 侵袭力 志贺菌通过菌毛黏附到回肠末端和结肠黏膜的上皮细胞，并进入细胞内生长繁殖，使肠壁黏膜固有层形成感染病灶，引起炎症反应。

2. 内毒素 志贺菌所有菌株均具有强烈的内毒素，它作用于肠黏膜使其通透性增加，促进内毒素吸收，引起发热、神志障碍甚至中毒性休克等一系列全身中毒症状。内毒素破坏肠黏膜，导致炎症、溃疡、出血，形成典型黏液脓血便。内毒素还可作用于肠壁自主神经系统，使肠功能紊乱、肠蠕动失调和痉挛，尤以直肠括约肌痉挛最为明显，故出现腹痛、腹泻、里急后重等临床症状。

3. 外毒素 A群志贺菌Ⅰ型和Ⅱ型能产生志贺毒素（shiga toxin，Stx），它有三种生物学活性：①肠毒性：具有类似大肠杆菌、霍乱弧菌肠毒素的活性，引起疾病早期的水样腹泻；还可抑制小肠对糖和氨基酸的吸收。②细胞毒性：对肝细胞、肠黏膜细胞有毒性，使细胞变性坏死。③神经毒性：损伤中枢神经系统，引起致死性感染。

（二）所致疾病

志贺菌引起细菌性痢疾（简称菌痢）。菌痢是最常见的肠道传染病，一年四季均有发生，夏秋季发生较多。传染源是患者和带菌者，传播途径主要通过粪－口途径。人对志贺菌普遍易感，常见的志贺菌感染有三种类型。

1. 急性细菌性痢疾 起病急，潜伏期为1～3 d，常伴有畏寒发热、腹痛、腹泻，里急后重及黏液脓血便等典型菌痢症状。若及时治疗，预后良好。但在体弱儿童和老人，水分和

电解质的丧失，可导致脱水、酸中毒，在不少病例中还可引起溶血性尿毒症甚至死亡。痢疾志贺菌引起的细菌性痢疾特别严重，死亡率可高达20%。急性中毒性菌痢多见于小儿，各型志贺菌都可以引起，常无明显的消化道症状而表现为全身中毒症状。临床以高热、休克、中毒性脑病为表现。可迅速发生循环、呼吸衰竭，若抢救不及时，往往造成死亡。

2. 慢性细菌性痢疾　病程迁延超过两个月。通常因急性菌痢治疗不彻底或症状不典型误诊者、营养不良、胃酸过低伴有肠寄生虫病及免疫功能低下者，易转为慢性菌痢。部分患者可成为带菌者，不能从事饮食、保育等工作。

3. 中毒性细菌性痢疾　多见于小儿，各型志贺菌都可以引起，常无明显的消化道症状而表现为全身中毒症状。原因是患儿对志贺菌内毒素特别敏感，内毒素迅速吸收入血，使微血管痉挛、缺血和缺氧，导致DIC、多功能衰竭和脑水肿。临床表现为发病急骤，突然出现高热（≥40 ℃）、惊厥、昏迷，病情凶险，病死率高。若抢救不及时，往往造成死亡。

（三）免疫性

志贺菌感染一般局限于肠黏膜，不侵入血流，故抗感染免疫主要是肠道黏膜产生sIgA。但病后免疫期短。由于志贺菌型别多，各型之间无交叉免疫，故痢疾病后免疫力不牢固，不能防止再感染。

三、微生物学检查

（一）标本

取材应挑取粪便的脓血和黏液部分，避免与尿混合。应在使用抗生素之前采样，标本应新鲜，若不能及时送检，宜将标本保存于30%甘油缓冲盐水或专门运送培养基内。中毒性痢疾患者可取肛拭。

（二）分离培养与鉴定

标本接种于肠道鉴别或选择培养基上，37 ℃孵育18～24 h。挑取无色半透明可疑菌落，做生化反应和血清学试验，鉴定菌群和菌型。

（三）快速诊断法

1. 免疫染色法　将粪便标本与志贺菌抗血清混合，在光学显微镜下观察有无凝集现象。

2. 免疫荧光菌球法　将标本接种于含有荧光素标记的志贺菌免疫血清液体培养基中，37℃孵育4～8h。若标本中含有相应型别的志贺菌，则生长繁殖后与荧光抗体凝集成小球，在荧光显微镜下易被检出。

3. 协同凝集试验　以志贺菌IgG抗体与Cowan Ⅰ葡萄球菌结合成为试剂，用来检测患者粪便中有无志贺菌可溶性抗原。

4. 胶乳凝集试验　用志贺菌抗血清致敏乳胶，使与粪便中的志贺菌抗原起凝集反应。也可用志贺菌抗原致敏乳胶，来诊断粪便中有无志贺菌抗体。

5. 分子生物学方法　PCR技术、基因探针检测140MD的大质粒等。

四、防治原则

加强饮水、食物和牛奶的卫生学监测与管理，加强粪便与垃圾处理；防蝇、灭蝇；对患者早诊断、早隔离、早治疗；消毒患者排泄物；检测发现亚临床病例和带菌者，特别是饮食从业人员；抗生素治疗感染个体，如诺氟沙星、氨苄西林、庆大霉素等。但此菌很易出现多重耐药菌株，给防治工作带来很大困难。

免疫防御现致力于活疫苗的研究。主要分为3类，即减毒突变株、用不同载体菌构建的杂交株及营养缺陷减毒株，如链霉素依赖株（streptomycin dependent strain，Sd）。

第三节 沙门菌属

沙门菌属（Salmonella），因1885年Salmon首次分离出猪霍乱沙门菌，而得名。沙门菌属的血清型现已达2 463种，广泛分布于自然界。对人致病的只有少数，如引起肠热症的伤寒沙门菌、甲型副伤寒沙门菌、肖氏沙门菌和希氏沙门菌。其他沙门菌一般仅对动物致病，也可以传染给人引起食物中毒或败血症，如鼠伤寒沙门菌、猪霍乱沙门菌、肠炎沙门菌等。

一、生物学性状

（一）形态与染色

革兰阴性杆菌，大小为（0.6～1.0）μm×（2.0～4.0）μm，多数有菌毛。除个别菌外，都有周鞭毛，一般无荚膜，均无芽胞（表20－3）。

（二）培养特性与生化反应

营养要求不高，在普通琼脂平板上形成中等大小、圆形、无色半透明S型菌落；在肠道鉴别培养基上因不分解乳糖形成无色菌落，与痢疾杆菌菌落相似；与大肠杆菌有色菌落易区别。

生化反应对本属细菌的鉴定有重要参考价值，主要致病沙门菌的生化反应特性见表20－3。

表20－3 主要致病沙门菌的生化特征

菌 名	葡萄糖	乳糖	甘露醇	H_2S	吲哚	甲基红	VP	枸橼酸盐	动力
伤寒沙门菌	+	－	+	－/+	－	+	－	－	+
甲型副伤寒沙门菌	⊕	－	⊕	－/+	－	+	－	+	+
肖氏沙门菌	⊕	－	⊕	+++	－	+	－	±	+
希氏沙门菌	⊕	－	⊕	+	－	+	－	+	+
鼠伤寒沙门菌	⊕	－	⊕	+++	－	+	－	+	+
猪霍乱沙门菌	⊕	－	⊕	+/－	－	+	－	+	+
肠炎沙门菌	⊕	－	⊕	+++	－	+	－	－	+

注：+产酸或阳性；－不产酸或阴性；⊕产酸产气。

（三）抗原结构

沙门菌菌株上主要有O和H两种抗原，少数菌株上有Vi抗原。

1. O抗原 为脂多糖，耐100℃数小时。75%乙醇或0.1%石炭酸也不被破坏。沙门菌O抗原至少有58种，用1，2，3…表示，每个沙门菌的血清型含一种或多种O抗原。凡含有相同抗原成分的细菌归一组，2 463个血清型可分为A，B，C，D…42组，其中引起人类疾病的沙门菌大多在A～E组。O抗原刺激机体产生IgM抗体。

2. H抗原 为蛋白质，不耐热，60℃ 15 min或乙醇处理后被破坏。沙门菌H抗原分第Ⅰ相和第Ⅱ相。第Ⅰ相特异性高称特异相，用a，b，c…表示；第Ⅱ相特异性低称非特异相，

为多种沙门菌共有，用1，2，3…表示。同时具有第Ⅰ和第Ⅱ相H抗原的沙门菌称双相菌，仅有一相者称单相菌。每组沙门菌根据H抗原不同，可进一步分成不同菌型。H抗原刺激机体主要产生IgG抗体。

3. Vi抗原　是一种表面包膜抗原，又称表面抗原或毒力抗原。新分离的伤寒沙门菌、希氏沙门菌（原称丙型副伤寒沙门菌）等有Vi抗原。它可阻止O抗原与O抗体发生凝集反应。

4. M抗原　又称黏液抗原，是近年来新发现的一种表面抗原，多种沙门菌都具有。M抗原也可以阻止O抗原与O抗体发生凝集反应。

（四）抵抗力

沙门菌对理化因素的抵抗力较弱，湿热65 ℃ 15～30 min即被杀死。对一般消毒剂敏感，但对胆盐、煌绿等的耐受性较其他肠道菌强，故用作沙门菌选择培养基的成分。本菌在水中能存活2～3周，粪便中可存活1～2个月，在冰中能存活更长时间。对氯霉素极敏感。

二、致病性与免疫性

（一）致病物质

致病物质主要有侵袭力和内毒素，有些菌株可产生肠毒素。

1. 侵袭力　具有Vi抗原的沙门菌靠菌毛吸附于小肠黏膜上皮细胞表面，并可穿过上皮细胞层到达皮下组织。细菌可被吞噬细胞吞噬，但不被杀死，并能在吞噬细胞内生长繁殖，并随游走的吞噬细胞将细菌带至机体的其他部位。

2. 内毒素　沙门菌死亡裂解后释放内毒素，可引起发热、白细胞减少、中毒性休克等全身症状。还能激活补体系统，吸引白细胞，引起肠道局部炎症。

3. 肠毒素　某些沙门菌如鼠伤寒沙门菌能产生类似肠产毒性大肠杆菌的肠毒素，引起水样腹泻。

（二）所致疾病

人类沙门菌感染主要有以下3种类型：

1. 肠热症（即伤寒和副伤寒）　包括由伤寒沙门菌引起的伤寒，以及甲型副伤寒沙门菌、肖氏沙门菌、希氏沙门菌引起的副伤寒。伤寒与副伤寒的致病机制和临床症状基本相似，只是副伤寒的病情较轻，病程较短。

伤寒沙门菌随食物进入消化道，如未被胃酸杀死则抵达小肠上部，以菌毛吸附于小肠黏膜表面，而后穿过小肠黏膜上皮细胞到达肠壁固有层集合淋巴结内，被巨噬细胞吞噬后继续生长繁殖。部分细菌经淋巴液到达肠系膜淋巴结大量繁殖后，经胸导管进入血流，引起第一次菌血症。患者出现发热（体温逐渐升高）、不适、乏力、全身酸痛等症状。细菌随血流入骨髓、肝、胆、脾、肾等器官，被吞噬细胞吞噬后继续大量生长繁殖，细菌再次入血，并释放大量内毒素，出现第二次菌血症（病程第2～3周）。患者中毒症状加重，可出现持续高热（>39℃）、相对缓脉（90次/min左右）、肝脾大、胸腹部皮肤出现玫瑰疹（皮肤毛细血管被细菌栓塞所致）、外周血白细胞减少（与骨髓抑制有关）等临床症状。但胆囊中细菌可随胆汁进入肠道，一部分随粪便排出体外；另一部分再次侵入肠壁淋巴组织，使致敏的组织发生超敏反应，导致肠壁局部坏死、溃疡，若不注意饮食容易发生肠出血、肠穿孔等严重并发症，病死率较高。肾中细菌可随尿排出。第3周后（恢复期），机体免疫功能增强，如无并发症，病情好转，体温逐渐恢复正常。病原菌逐渐被消灭，患者逐渐恢复健康。血清抗体

效价增高，肥达反应可协助诊断。部分患者痊愈后一段时间内继续排菌，是重要的传染源。

2. 胃肠炎（食物中毒） 是最常见的沙门菌感染，多为集体食物中毒，因食入污染大量鼠伤寒沙门菌、猪霍乱沙门菌，肠炎沙门菌等的食物引起。潜伏期短，一般为4～24 h，有发热、头痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等症状。一般2～4 d可完全恢复，病后很少有慢性带菌者。除免疫缺陷外，仅2%～4%发生菌血症，血培养通常阴性，粪便培养为阳性。

3. 败血症 多见于儿童或免疫功能低下的成人。以猪霍乱沙门菌、鼠伤寒沙门菌、希氏沙门菌、肠炎沙门菌等常见。细菌侵入肠道后很快进入血液，肠道病变不明显，但败血症症状严重，患者表现为高热、寒战、贫血、厌食等，常伴脑膜炎、骨髓炎、心内膜炎、胆囊炎等，血培养阳性率高，粪便培养阴性。

（三）免疫性

伤寒或副伤寒病愈后可获得牢固的免疫力，很少再感染，主要依靠细胞免疫。沙门菌侵入机体，虽然会被吞噬细胞吞噬，但不易被杀灭，可以在细胞内生长繁殖，故是胞内寄生菌。体液免疫中，sIgA具有特异性阻止伤寒沙门菌黏附到肠黏膜表面的能力；抗O和抗Vi的循环抗体也有抗感染的作用。

食物中毒的病程短，细菌不侵入血流，故免疫力不显著。败血症患者细胞免疫和体液免疫均起重要作用。

三、微生物学检查

（一）标本

肠热症可因病程不同采取不同标本。第1周取外周血，第2周起取粪便，第3周起还可取尿液，第1～3周均可取骨髓。副伤寒病程较短，因此采样时间可相对提前。胃肠炎取粪便和可疑食物。败血症取血液。胆道带菌者可取十二指肠引流液。

（二）分离培养和鉴定

血液和骨髓需先用胆汁肉汤增菌；粪便或经离心沉淀的尿沉淀物可直接接种于SS琼脂等肠道选择培养基上，37℃孵育18～24 h后，挑取无色半透明的菌落，涂片，革兰染色镜检，并接种于双糖铁培养基上，疑为沙门菌时，做生化反应和玻片凝集试验予以鉴定。

（三）血清学快速诊断

近年来用SPA协同凝集试验、对流免疫电泳、胶乳凝集试验和ELISA等方法，快速早期检测粪便、血清或尿液中的沙门菌等可溶性抗原。其中，肠热症的血清学试验常用肥达试验。

（四）肥达试验

肥达试验（Widal test）是指用已知伤寒沙门菌菌体（O）抗原和鞭毛（H）抗原，以及副伤寒的甲型副伤寒沙门菌、肖氏沙门菌和希氏沙门菌鞭毛（H）抗原与受检血清做试管或微孔板定量凝集试验，测定受检血清中有无相应抗体及其效价的试验。

肥达试验结果的判断：需结合临床表现、病程、病史及地区流行病学情况。少数病例在整个病程中，肥达试验始终在正常范围内。其原因可能是早期应用大量抗生素或免疫功能低下等。

1. 正常值 一般是伤寒沙门菌O凝集效价 <1∶80，H凝集效价 <1∶160，引起副伤寒沙门菌H凝集效价 <1∶80。只有当检测结果等于或大于上述相应数值时才有诊断价值。

2. 动态观察 有时单次效价增高不能定论，可在病程中逐周复查。若效价逐次递增或恢

复期效价比初次效价≥4 倍者即有诊断意义。

3. O 抗体与 H 抗体的诊断意义 患伤寒或副伤寒后，O 抗体（IgM）出现较早，维持时间短，仅半年左右。H 抗体（IgG）出现稍晚，维持时间长，可长达数年。O、H 凝集效价均超过正常值，则患伤寒或副伤寒的可能性大；如两者均低，患病可能性小；若 O 抗体不高 H 抗体高，有可能是预防接种或非特异性回忆反应；若 O 抗体高 H 抗体不高，则可能是感染早期或其他沙门菌感染引起的交叉反应。

（五）伤寒带菌者的检出

一般先用血清学方法检测可疑者 Vi 抗体进行筛选，若效价≥1∶10 时，再反复取粪便或尿液等标本进行分离培养，以确定是否为伤寒带菌者。

四、防治原则

防治原则是做好水源和食品的卫生管理，防止被沙门菌感染的人和动物的粪便污染。感染动物的肉类、蛋等制品要彻底烹饪。发现、确诊和治疗带菌者。带菌期间不能从事饮食行业的工作，并严格遵守卫生注意事项。伤寒、副伤寒死疫苗皮下接种，虽有一定保护作用，但效果低、副反应大，不理想。目前国际上公认的新一代疫苗是伤寒 Vi 荚膜多糖疫苗，我国也已正式批准使用。该疫苗安全，副反应少，易于保存，一次注射免疫力可维持 3 年。肠热症的治疗目前使用的有效药物主要是环丙沙星。

第四节 弧菌属

弧菌属（Vibrio）细菌是一大群短小、弯曲呈弧状、运动活泼的革兰阴性菌。广泛分布于自然界，以水中最多。本菌属目前有 56 个种，其中至少有 12 个种与人类感染有关，主要有霍乱弧菌和副溶血性弧菌，分别引起霍乱和食物中毒，偶尔引起浅部创伤感染。

一、霍乱弧菌

霍乱弧菌（Vibrio cholerae）是引起烈性消化道传染病霍乱的病原菌。霍乱发病急，传染性强，病死率高，为我国甲类法定传染病。

（一）生物学性状

1. 形态与染色 霍乱弧菌为革兰阴性，大小为 0.3～0.8 μm，从患者体内新分离出的细菌形态典型，呈弧状或逗点状。经人工培养后，易失去弧形而呈杆状，与肠道杆菌难以区别。在菌体一端有一根单鞭毛，运动活泼。患者米泔水样粪便做悬滴法检查，可见穿梭样或流星状运动的细菌。涂片染色呈鱼群状排列。有菌毛，无芽胞，有些菌株（如 O139）有荚膜。

2. 培养特性与生化反应 兼性厌氧，营养要求不高，耐碱不耐酸，在碱性琼脂平板上经 12～18 h 培养可形成圆形、扁平、透明的光滑菌落。在 pH 值为 8.8～9.0 的碱性蛋白胨水中生长良好，常用于初次分离霍乱弧菌的增菌培养。常用的选择培养基为硫代硫酸盐－枸橼酸盐－胆盐－蔗糖琼脂平板（TCBS），霍乱弧菌经 37 ℃孵育 18 h，可形成较大的黄色菌落，其他细菌被抑制生长。

霍乱弧菌能分解甘露醇、葡萄糖、蔗糖、麦芽糖，产酸不产气，缓慢发酵乳糖。还原硝酸盐，吲哚反应阳性，故当霍乱弧菌在含硝酸盐和色氨酸的培养基中孵育后，产生的亚硝酸

盐和吲哚，在浓硫酸存在时，生成红色化合物，称为霍乱红反应阳性。

3. 抗原结构与分型 霍乱弧菌有耐热的O抗原和不耐热的H抗原，O抗原有特异性，具有群和型特异性抗原，是霍乱弧菌分群和分型的基础。而H抗原无特异性，为弧菌共同抗原。根据O抗原不同，将弧菌分为200多个血清群，其中O1群、O139群引起霍乱。其余的血清群菌株不致霍乱，可致散发性胃肠炎。霍乱弧菌的古典生物型和埃尔托（EL Tor）生物型均属于O1群。

4. 抵抗力 较弱，对热、干燥、日光和消毒剂均敏感，55 ℃ 15 min、100 ℃ 1～2 min杀死；耐碱不耐酸，在正常胃酸中仅存活4 min；以1∶4漂白粉水溶液处理患者的排泄物或呕吐物1 h可达到消毒目的。埃尔托生物型在自然界的生存能力较古典型强，可在河水、井水及海水中存活1～3周，有时还可在水中越冬。对链霉素、氯霉素敏感，对庆大霉素、多黏菌素B有耐药性。

（二）致病性与免疫性

1. 致病物质

（1）鞭毛和菌毛：霍乱弧菌的鞭毛运动活泼，有助于细菌穿过肠黏膜表面黏液层；有毒株还能产生黏液素酶，有液化黏液的作用；细菌依靠普通菌毛黏附于小肠黏膜上皮细胞刷状缘的微绒毛上，迅速生长繁殖。

（2）霍乱肠毒素（choler toxin）：是一种不耐热的聚合蛋白，由一个A亚单位和5个相同的B亚单位组成。A亚单位是霍乱肠毒素毒性物质，B亚单位是结合单位，后者可与小肠黏膜上皮细胞上神经节苷脂（GM1受体）结合，结合后的毒素分子变构，使A亚单位脱离B亚单位进入细胞膜，A亚单位可活化腺苷环化酶，使cAMP浓度升高，肠黏膜上皮细胞分泌功能亢进，致使肠液大量分泌，导致严重的呕吐与腹泻，使水和电解质丧失，严重者可因肾衰竭、休克而死亡。O139群除具有O1群致病物质和相关基因外，还有多糖荚膜和特殊LPS毒性决定簇，其功能是抵抗血清中杀菌物质并能黏附到小肠黏膜上。

2. 所致疾病 引起烈性肠道传染病，为我国甲类法定传染病。

人是霍乱弧菌的唯一易感者。霍乱的传染源是患者或带菌者，传播主要是通过污染的水源或未煮熟的食物，如海产品、蔬菜经口摄入进入消化道感染。正常胃酸条件下需大量细菌进入方可感染，当胃酸低时，少量细菌即可感染。病菌通过胃酸屏障后进入小肠，黏附在小肠表面迅速生长繁殖。霍乱弧菌不入侵细胞内，霍乱肠毒素是主要致病因素。一般在吞食细菌后2～3 d发病，表现为剧烈的腹泻和呕吐，排出如米泔水样的腹泻物，由于大量丧失水分和电解质而导致脱水、代谢性酸中毒、低钾血症、低容量性休克及肾衰竭。如未及时治疗，死亡率可达25%～60%，但若及时给患者补充液体及电解质，死亡率小于1%。EL Tor型引起的霍乱，一般病情较轻，死亡率低；而古典型霍乱病情较重。

O139群霍乱弧菌感染比O1群严重，表现为严重脱水和高病死率，成年患者比例较高，约占70%。而O1群霍乱弧菌流行高峰期，儿童病例约占60%。

病愈后，一些患者可短期带菌，一般不超过3～4周，真正的慢性带菌者罕见。少数带EL Tor菌者带菌时间长达数月或数年，病原菌主要存在于胆囊中，成为传染源。

3. 免疫性 病后可获得牢固免疫力，再感染者少见。主要是体液免疫，包括肠毒素抗体（IgG）、抗菌抗体（IgM）和肠道黏膜表面的sIgA的中和作用。感染O139群的患者大多为成年人，表明以前感染O1群获得的免疫对O139群感染无交叉免疫。O139群感染后的免疫应答与O1群基本一致。O139群的保护性免疫以针对脂多糖和荚膜多糖的抗菌免疫为主，

抗毒素免疫为辅，O1 群的免疫不能交叉保护 O139 群的感染。

（三）微生物学检查

1. 标本　取患者米泔水粪便或呕吐物、污染的水样，患者肛拭子，注意粪尿不能混合。标本应尽早送检，若不能及时送检，应将标本置于 Cary - Blair 保存液中，严密包装，专人送检。肠道病原菌常用的甘油盐水缓冲保存液不适宜。

2. 直接镜检　悬滴法观察细菌呈穿梭样运动；涂片革兰染色镜检，发现革兰染色阴性鱼群状排列弧菌，可初步报告检出霍乱弧菌。

3. 分离培养和鉴定　将标本首先接种于碱性蛋白胨水中增菌，37 ℃孵育 6 ~ 8 h 后直接镜检并分离培养。目前常用的选择培养基为 TCBS（thiosulfate - citrate - bile salts sucrose），因霍乱弧菌分解乳糖，菌落呈黄色。挑选可疑菌落进行生化反应及 O1 群多价和单价血清作玻片凝集反应进行鉴定，还需与 O139 群做玻片凝集反应。其他分离培养基还有碱性平板、血平板。

（四）防治原则

防治原则是及时发现、隔离、治疗患者，严格处理患者吐泻物；加强国境检疫，做好疫情报告；加强饮水、食品、粪便的卫生管理。养成良好的饮食卫生习惯，不生食贝壳类海产品等。接种霍乱疫苗，提高人群免疫力。治疗以补液和纠正水及电解质紊乱为主，预防大量失水导致的低血容量性休克和酸中毒，同时用抗生素治疗。

二、副溶血性弧菌

副溶血性弧菌（V. parahemolyticus）是一种嗜盐性弧菌。存在于近海海水、海底沉积物及鱼、贝等海产品中，该菌是夏秋季节沿海地区常见的一种病原菌。食人其污染的食物，常发生食物中毒。于 1950 年从日本一次爆发性食物中毒中分离发现。根据菌体 O 抗原不同，现已发现有 13 个血清群。

本菌呈弧形、杆状、丝状等多形态，革兰染色阴性。有一根鞭毛，运动活泼，无芽胞和荚膜。营养要求不高，嗜盐，在含有 35 g/L NaCl、pH 值为 7.5 ~ 8.5 的培养基中生长良好；无盐则不能生长，但当 NaCl 浓度高于 80 g/L 时不能生长。能发酵葡萄糖、甘露醇，产酸不产气；不发酵蔗糖、乳糖，产生吲哚。某些菌株在含高盐（7%）的人 O 型血或兔血及 D - 甘露醇作为碳源的我妻（Wagatsuma）琼脂平板上产生 β 溶血，称为神奈川现象（Kanagawa phenomenon，KP），是鉴定病原菌与非病原菌的一项重要指标。本菌抵抗力弱，56 ℃经 5 min 可被灭活，1% 乙酸 5 min、淡水中 2 d 内死亡，海水中可存活 47 d 或更长。

人因食人未煮熟的海产品（如海蜇、海鱼、海虾及各种贝类等）或污染本菌的盐腌制品而感染。潜伏期 5 ~ 72 h，平均 24 h。主要症状是腹痛、腹泻、呕吐、脱水和低热。粪便多为水样或糊状，少数为黏液血便，应注意与菌痢的区别。病程 1 ~ 7 d，一般恢复较快，病后免疫力不强，可重复感染。该病常年均可发生，多发生在夏秋季节。

其确切的致病机制尚待研究。从有毒株中已分离出两种致病因子：①耐热直接溶血素：是一种肠毒素，动物实验表明具有细胞毒和心脏毒两种作用。②耐热相关溶血素：生物学功能与耐热直接溶血素相似。

微生物学检查是取患者粪便、肛拭子或剩余食物直接分离培养于强选择性（SS）琼脂平板或嗜盐选择平板，如出现可疑菌落做生化反应和耐盐试验，最后用神奈川试验和诊断血清进行鉴定。

预防措施：动物性食物要煮熟；生熟食物操作要分开；海蜇等海产品食用前必须用冷开水反复冲洗，并用食醋调味杀菌。

治疗可用庆大霉素、复方新诺明、诺氯沙星等，严重病例需输液和补充电解质。

第五节　幽门螺杆菌

1983 年澳大利亚学者 Marshall 和 Warren 首次从人胃黏膜组织中分离出幽门螺杆菌（helicobacter pylori，HP）。1989 年 Goddwin 根据其超微结构、形态特征、菌体脂肪酸组成、生长特点和酶活力将其从弯曲菌属中划分出来，称为幽门螺杆菌。

（一）生物学性状

革兰染色阴性，菌体弯曲，呈螺旋状、U 形、S 形或海鸥状。菌体大小为 0.5～1.0 μm。镜下常呈鱼群样排列或聚集成团状。新鲜培养物中菌体长，弯曲度小，呈多形态。传代培养后，菌体可变为球形、着色不均匀。菌体一端或两端可有多根鞭毛，运动活泼（图 20－4）。微需氧，生长时需二氧化碳。营养要求高，培养时需血液或血清。最适温度为37 ℃，最适 pH 值为 6.0～8.0。生长缓慢，培养 3～6 d 后可见针尖状无色透明菌落。在血琼脂平板上轻度溶血，因本菌对多种抗生素不敏感，为抑制其他细菌生长，有必要在培养基中加入万古霉素、多黏菌素 B 等。生化反应不活泼，不分解糖类。氧化酶和过氧化氢酶阳性。尿素酶试验呈强阳性，是鉴定该菌的主要依据之一，可作为本菌的快速诊断方法。

（二）致病性与免疫性

幽门螺杆菌与慢性胃炎、胃及十二指肠溃疡的关系密切。在胃炎和胃溃疡患者的胃黏膜活检标本中，检出率高达 80%～100%，据现代研究，该菌与胃黏膜相关淋巴样组织（MALT）淋巴瘤及胃腺癌有相关性，成人感染率达 50% 以上。其致病机制尚不清楚。目前认为本菌的鞭毛、黏附物质、尿素酶、蛋白酶、空泡毒素和细胞毒素相关蛋白等作用可能与致病有关。如尿素酶可迅速分解食物中尿素产氨，氨可中和胃酸使局部 pH 值增高，使细菌不被胃酸杀灭。患者常出现上皮细胞增生，胃内亚硝胺、亚硝基化合物增多，氧化亚氮的合成可致 DNA 亚硝化脱氨作用，有可能使细胞发生病变。有人认为本菌感染后可能通过Ⅳ型或Ⅱ型变态反应造成组织损伤。人体感染后产生特异性抗体，并能维持数年之久，可产生多种细胞因子，但作用各不相同。

（三）微生物学检查

标本最好采取胃黏膜活体组织。

1. 直接镜检　活检标本的组织检查。采用 Warthin－Starry 银染法观察细菌，其特异性和敏感性可达 100%。

2. 检测尿素酶活性　可直接用临床活检标本或分离培养物。一般 2h 内可检测到尿素酶的碱性副产物。临床活检标本的敏感性可达 75%～95%；特异性为 100%。

3. 分离培养　可将活体组织磨碎后接种于鉴别培养基上，经 2～7d 培养后再进行鉴定。分离培养的敏感性决定于多种因素，如活检标本的数目等。

4. 非侵入性检查法　主要包括抗体或抗原检测、尿素 13C/14C 呼吸实验等。

（四）防治原则

目前尚无有效的预防措施，因尿素酶和热休克蛋白是唯一表达在细菌表面的蛋白，以其作为抗原开发幽门螺杆菌的疫苗正在研究中。治疗可用抗菌法。多采用以枸橼酸铋钾（胶

体次枸橼酸铋）或抑酸剂为基础，再加两种抗生素的三联疗法。

第六节　其他消化道感染细菌

一、空肠弯曲菌

（一）生物学性状

空肠弯曲菌（C. jejuni）形态细长，呈逗点状、S状、螺旋形或海鸥展翅状。一端或两端有鞭毛，呈直线或螺旋形运动。无芽胞和荚膜，革兰染色阴性。在新鲜营养物中本菌单个存在，呈弯曲形，排列成带状，在陈旧培养基中，易变成球形。

本菌必须在微氧的条件下（5% O_2、10% CO_2 和 85% N_2）42 ℃培养才能生长良好，此温度可抑制其他细菌生长。营养要求高，在血琼脂平板上培养 48 h，出现两类菌落：一类为圆形、凸起、不溶血、发亮、边缘整齐的单个小菌落；另一类为溶血、灰色、湿润、有光泽、边缘不规则、有扩散倾向的菌落。生化反应不活泼，不发酵糖类，氧化酶阳性，马尿酸盐分解试验阳性。抗原构造分为菌体 O 抗原和鞭毛 H 抗原。根据 O 抗原不同将空肠弯曲菌分为 42 个血清型，抵抗力弱，易被直射阳光、干燥、一般消毒剂所杀灭。56 ℃ 5 min 即被杀死。

（二）致病性与免疫性

空肠弯曲菌是禽类肠道正常寄生菌，人通过接触禽和患者粪便，或通过其污染的食物和水源感染。空肠弯曲菌能产生霍乱样肠毒素。主要引起婴儿急性肠炎。可暴发流行或集体食物中毒。由于空肠弯曲菌对胃酸敏感，至少食入 10^4 个细菌才有可能致病，该菌在小肠内繁殖，侵入小肠上皮细胞引起炎症。本菌可通过肠黏膜进入血液引起败血症或其他器官感染。临床表现为痉挛性腹痛、腹泻。血便或果酱样便，量多。伴有头痛、全身不适、发热。本病有自限性，病程 1 周左右。

机体感染空肠弯曲菌后可产生特异性抗体，能通过调理作用和活化补体等作用增强吞噬功能。

二、变形杆菌

变形杆菌属（Proteus）是一群运动活泼、产生 H_2S、苯丙氨酸和尿素酶阳性的革兰阴性杆菌，广泛存在于泥土、水、垃圾和人及动物肠道中。变形杆菌属包括普通变形杆菌（P. vulgaris）、奇异变形杆菌（P. mirabilis）、产黏变形杆菌（P. myxofaciens）和潘变形杆菌（P. permeri）4 种。大小（0.4～0.6）μm×（1～3）μm，革兰染色阴性，有明显多形性，可呈球状或丝状。有鞭毛和菌毛，无芽胞和荚膜。在普通琼脂平板上呈扩散生长，形成以接种部位为中心，厚薄相间的、同心圆型的波纹状菌苔，称为迁徙生长现象。在肠道选择培养基形成圆形、半透明无色菌落。产生 H_2S 的菌种在 SS 培养基上菌落中心呈黑色，与沙门菌十分相似，能迅速分解尿素是本菌属的一个重要特征。

普通变形杆菌 X19、X2 和 XK 的 O 抗原（OX19、OX2、OXK）与斑疹伤寒立克次体和恙虫病立克次体有部分共同抗原，故可用来代替不易获得的立克次体抗原与患者血清做凝集试验，称外斐试验（Weil－Felix test），以协助诊断相关的立克次体病。

本属菌为条件病原菌，奇异变形杆菌和普通变形杆菌是仅次于大肠杆菌引起泌尿系统感染的主要病原菌。还可引起创伤感染、慢性中耳炎、肺炎、腹膜炎和败血症，有的菌株可引

起食物中毒、婴幼儿腹泻。另外，肾结石和膀胱结石的形成可能与变形杆菌感染有关。



讨论与思考

1. 简述大肠杆菌的致病特点。
2. 什么是肥达反应？有何意义？分析结果时应注意哪些问题？
3. 简述霍乱肠毒素的组成及致病机制。

（王 岚）

第二十一章　创伤感染的细菌

【学习要点】 葡萄球菌、链球菌的形态染色、培养特性、致病物质、所致疾病及微生物学检查方法。破伤风梭菌生物学特性、致病性和防治原则。

创伤感染是指创口内有大量细菌侵入，出现化脓性炎症。引起创伤感染的病原菌主要包括葡萄球菌、链球菌、破伤风梭菌、产气荚膜梭菌、无芽胞厌氧菌和铜绿假单胞菌等。

第一节　葡萄球菌属

葡萄球菌属（Staphylococcus）是一群革兰阳性球菌，因常堆聚成葡萄串状，故名。广泛分布于自然界、人和动物的皮肤及与外界相通的腔道中，多数为非病原菌，少数可导致疾病。致病性葡萄球菌的鼻咽部带菌率一般人群为20%～50%，医务工作者带菌率可达70%，是医院交叉感染的重要来源。此类细菌是最常见的化脓性球菌。

一、生物学性状

（一）形态与染色

菌体呈球形或稍呈椭圆形，直径0.5～1.5 μm，典型者排列成葡萄串状（图21－1）。葡萄球菌无鞭毛，不能运动。无芽胞，除少数菌株外一般不形成荚膜。革兰染色为阳性，但衰老、死亡或被白细胞吞噬后，以及耐药的某些菌株可被染成革兰阴性。

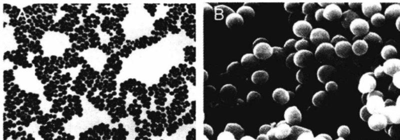


图21－1　葡萄球菌

（二）培养特性与生化反应

营养要求不高，在普通培养基上生长良好，在含有血液和葡萄糖的培养基中生长更佳，需氧或兼性厌氧，少数专性厌氧。28～38 ℃均能生长，病原菌最适温度为37 ℃，pH 值为7.4。在肉汤培养基中24 h后呈均匀混浊生长，在琼脂平板上形成圆形凸起、边缘整齐、表

面光滑、湿润、不透明的菌落。不同种的菌株产生不同的脂溶性色素，如金黄色、白色、柠檬色。在血琼脂培养基上多数致病性菌株能形成透明溶血环（β溶血），而非病原菌则无。

多数葡萄球菌能分解葡萄糖、麦芽糖和蔗糖，产酸不产气。致病性菌株能在无氧条件下分解甘露醇产酸。

（三）抗原构造与分类

1. 抗原构造 葡萄球菌抗原构造复杂，已发现的有30种以上。葡萄球菌A蛋白（staphylococcal protein A，SPA）存在于细菌细胞壁的一种表面蛋白，位于菌体表面，与胞壁的黏肽相结合。它与人及多种哺乳动物血清中的IgG的Fc段结合，因而可用含SPA的葡萄球菌作为载体，结合特异性抗体，进行协同凝集试验。葡萄球菌A蛋白有抗吞噬作用，还有激活补体替代途径等活性。葡萄球菌A蛋白是一种单链多肽，与细胞壁肽聚糖呈共价结合，是完全抗原，具有属特异性。所有来自人类的菌株均有此抗原，动物源株则少见。

多糖抗原为型特异性半抗原。存在于细胞壁，借此可以分群，A群多糖抗原化学组成为磷壁酸中的N－乙酰葡胺核糖醇残基。B群化学组成是磷壁酸中的N－乙酰区糖胺甘油残基。

2. 分类 根据色素、生化反应等不同，可将葡萄球菌分为三类：金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌三种。其中金黄色葡萄球菌多为病原菌；表皮葡萄球菌偶可致病；腐生葡萄球菌一般不致病。三种葡萄球菌的主要生物学性状见表21－1。

表21－1 三种葡萄球菌的主要生物学性状

性状	金黄色葡萄球菌	表皮葡萄球菌	腐生葡萄球菌
菌落色素	金黄色	白色	白色或柠檬色
凝固酶	+	−	−
葡萄糖	+	+	−
甘露醇	+	−	−
α溶血素	+	−	−
耐热核酸酶	+	−	−
SPA蛋白	+	−	−
致病性	强	弱或无	无

注：＋为能产生或能分解；－为不能产生或不能分解。

（四）抵抗力

葡萄球菌对外界因素的抵抗力是无芽胞细菌中最强的。在干燥脓汁、痰液中能存活2～3个月；加热60℃ 1 h或80℃30 min才被杀死；2%石炭酸中15 min或0.1%升汞水中10 min死亡；对碱性染料敏感，如1:100 000～1:200 000的甲紫溶液可抑制其生长。近年来由于广泛应用抗生素，耐药菌株迅速增多，尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin－resistant S. aureus，MRSA）已经成为医院内感染最常见的病原菌。

二、致病性与免疫性

（一）致病物质

金黄色葡萄球菌侵袭力强，能产生多种毒素及侵袭性酶。

1. 血浆凝固酶（coagulase）　金黄色葡萄球菌产生的一种能使含有肝素或枸橼酸钠抗凝剂的人或兔血浆凝固的酶类物质，是鉴别葡萄球菌有无致病性的重要指标。凝固酶有两种，一种是分泌至菌体外的，称为游离凝固酶，可被人或兔血浆中的协同因子激活变成凝血酶样物质，使液态的纤维蛋白原变成固态的纤维蛋白，从而使血浆凝固。另一种凝固酶结合于菌体表面并不释放，称为结合凝固酶或凝聚因子，在该菌株的表面起纤维蛋白原的特异受体作用，细菌混悬于人或兔血浆中时，纤维蛋白原与菌体受体交联而使细菌凝聚。血浆凝固酶和葡萄球菌的致病性关系密切，它可使血浆纤维蛋白沉积于菌体表面，阻碍吞噬细胞对细菌的吞噬和杀灭，也能使细菌免受血清中杀菌物质的作用。此外，病灶周围因有纤维蛋白的凝固和沉积，使细菌不易向外界扩散，所以葡萄球菌感染的病灶较为局限且脓汁黏稠。凝固酶耐热，粗制品 100 ℃30 min 或高压灭菌后仍保持部分活性，但易被蛋白分解酶破坏。

2. 葡萄球菌溶血素（staphyolysin）　多数致病性葡萄球菌产生溶血素等。按抗原性不同，至少有 α、β、γ、δ、ε 这 5 种，对人类有致病作用的主要是 α 溶血素。它是一种“攻击因子”，化学成分为蛋白质，相对分子质量约为 30 000，不耐热，65 ℃30 min 即可被破坏。如将 α 溶血素注入动物皮内，能引起皮肤坏死；如静脉注射，则导致动物迅速死亡。α 溶血素还能使小血管收缩，导致局部缺血和坏死，并能引起平滑肌痉挛。α 溶血素是一种外毒素，具有良好的抗原性。经甲醛处理可制成类毒素。

3. 杀白细胞素（leukocidin）　含 F 和 S 两种蛋白质，能杀死人和兔的多形核粒细胞和巨噬细胞。此毒素有抗原性，不耐热，产生的抗体能阻止葡萄球菌感染的复发。

4. 肠毒素（enterotoxin）　从临床分离的金黄色葡萄球菌，约 1/3 产生肠毒素。肠毒素是一种可溶性蛋白质，耐热，经 100 ℃煮沸 30 min 不被破坏，也不受胰蛋白酶的影响，故误食污染肠毒素的食物后，肠毒素在肠道作用于内脂神经受体，传入中枢，刺激呕吐中枢，引起呕吐，并产生急性胃肠炎症状。一般潜伏期为 1 ~ 6 h，出现头晕、呕吐、腹泻，发病 1 ~ 2 d 可自行恢复，预后良好。

5. 表皮溶解毒素（epidermolytic toxin）也称表皮剥脱毒素（exfoliatin）　引起人类或新生小白鼠的表皮剥脱性病变。主要发生于新生儿和婴幼儿，引起烫伤样皮肤综合征。主要由噬菌体Ⅱ型金葡萄产生的一种蛋白质，相对分子质量为 24 000，具有抗原性，可被甲醛脱毒成类毒素。

（二）所致疾病

1. 侵袭性疾病　主要引起化脓性炎症。葡萄球菌可通过多种途径侵入机体，导致皮肤或器官的多种感染，甚至败血症。

（1）皮肤软组织感染主要有疖、痈、毛囊炎、脓痤疮、甲沟炎、睑腺炎、蜂窝织炎、伤口化脓等。

（2）内脏器官感染如肺炎、脓胸、中耳炎、脑膜炎、心包炎、心内膜炎等，主要由金葡菌引起。

（3）全身感染如败血症、脓毒血症等，多由金葡菌引起，新生儿或机体防御功能严重受损时表皮葡萄球菌也可引起严重败血症。

2. 毒性疾病：由金葡菌产生的有关外毒素引起。

（1）食物中毒：进食含肠毒素食物后 1 ~ 6 h 即可出现症状，如恶心、呕吐、腹痛、腹泻，大多数患者于数小时至 1 d 内恢复。

（2）烫伤样皮肤综合征：多见于新生儿、幼儿和免疫功能低下的成人，开始有红斑，

1～2 d有皮起皱，继而形成水疱，至表皮脱落。由表皮溶解毒素引起。

（3）毒性休克综合征：由TSST1引起，主要表现为高热、低血压、红斑皮疹伴脱屑和休克等，半数以上患者有呕吐、腹泻、肌痛、结膜及黏膜充血，肝肾功能损害等，偶尔有心脏受累的表现。

（4）假膜炎肠炎：本质是一种菌群失调性肠炎，病理特点是肠黏膜被一层炎性假膜所覆盖，该假膜由炎性渗出物、肠黏膜坏死块和细菌组成。人群中10%～15%有少量金葡菌寄居于肠道，当优势菌如脆弱类杆菌、大肠杆菌等因抗菌药物的应用而被抑制或杀灭后，耐药的金葡菌就乘机繁殖而产生毒素，引起以腹泻为主的临床症状。

3. 免疫性 人类对致病性葡萄球菌有一定的天然免疫力。只有当皮肤黏膜受创伤后，或机体免疫力降低时，才易引起感染。患病后所获免疫力不强，难以防止再次感染。

三、微生物学检查

不同病型应采取不同检材，如脓汁、血液、可疑食物、呕吐物及粪便等。

（一）直接涂片镜检

取标本涂片，革兰染色后镜检，根据细菌形态、排列和染色性可做出初步诊断。

（二）分离培养与鉴定

将标本接种于血琼脂平板、甘露醇和高盐培养基中进行分离培养，孵育后挑选可疑菌落进行涂片、染色、镜检。致病性葡萄球菌的主要特点：凝固酶产生阳性，金黄色素，有溶血性，发酵甘露醇。

食物中毒患者的呕吐物，粪便或剩余食物在做细菌分离鉴定的同时，接种于肉汤培养基中，孵育后取滤液注射于6～8周龄的幼猫腹腔，注射后4 h内发生呕吐、腹泻、体温升高或死亡提示有肠毒素存在的可能。近年来，采用免疫学方法检测葡萄球菌肠毒素，如反向间接血凝、ELISA法、放射免疫等方法较快速敏感。

四、防治原则

加强卫生宣传教育，讲究个人卫生，皮肤创伤应及时处理，注意中西医结合，合理用药，避免滥用抗生素。

第二节　链球菌属

链球菌（Streptococcus）广泛存在于自然界和人及动物的粪便和健康人鼻咽部，引起各种化脓性炎症，猩红热、丹毒、新生儿败血症、脑膜炎、产褥热及链球菌变态反应性疾病等。

一、生物学性状

（一）形态染色

菌体球形或卵圆形，直径为0.5～1.0 μm，呈链状排列，长短不一，从4～8个至20～30个不等。临床标本及固体培养基中以短链或成对多见，液体培养基中呈长链。培养早期可形成荚膜，随后消失。无芽胞，无鞭毛，革兰染色阳性。

（二）培养特性与生化反应

需氧或兼性厌氧，有些为厌氧菌。本菌营养要求较高，普通培养基中需加有血液、血

清、葡萄糖等才能生长。最适生长温度为37 ℃，pH值为7.4～7.6，血琼脂平板上培养24 h，形成灰白、光滑透明或半透明、边缘整齐的菌落。不同菌株有不同溶血现象。血清肉汤中呈沉淀生长。

链球菌能分解葡萄糖，产酸不产气。一般不分解菊糖，不被胆汁或1%去氧胆酸钠所溶解。这两种特性用来鉴定甲型溶血型链球菌和肺炎球菌。

（三）抗原结构与分类

1. 抗原构造　主要有以下三种：①核蛋白抗原或称P抗原，无特异性，各种链球菌均同。②多糖抗原或称C抗原，是细菌壁的组成成分。③蛋白质抗原或称表面抗原，位于C抗原外层，具有型特异性，分M、R、T、S四种。其中M蛋白抗原与致病性有关。

2. 分类

（1）根据对红细胞的溶血能力可分为：①甲型溶血性链球菌：菌落周围有1～2 mm的草绿色溶血环，称甲型溶血或α溶血。故亦称草绿色链球菌。此类链球菌为条件病原菌。②乙型溶血性链球菌：菌落周围形成2～4 mm宽，界限分明、完全透明的溶血环，称乙型溶血或β溶血。这类细菌又称溶血性链球菌，致病力强，可引起人和动物多种疾病。③丙型链球菌：不产生溶血素，菌落周围无溶血环，故又称不溶血性链球菌，一般不致病。

（2）根据抗原结构可分为：①按C抗原不同可将乙型溶血性链球菌分为A、B、C等20群，对人致病的大多属于A族，A族又称为化脓性链球菌。②按表面抗原不同可将链球菌分若干型，如A群链球菌按M蛋白不同约分100型。

此外，根据对氧需求又可分为需氧、兼性厌氧和厌氧三大类链球菌。对人致病的主要是前两类。厌氧性链球菌是口腔、消化道、泌尿生殖道的正常菌群，为条件病原菌。

（四）抵抗力

除D群链球菌外，一般链球菌抵抗力不强，60 ℃30 min可被杀死。对一般消毒剂敏感。但在干燥尘埃中可存活数月，乙型溶血性链球菌对青霉素、红霉素、氯霉素、四环素等均敏感，耐药性低，青霉素仍为治疗首选药物，耐药菌株极为少见。

二、致疾性与免疫性

（一）致病物质

A族链球菌有较强的侵袭力，可产生多种侵袭性酶和外毒素，致病力强。

1. 侵袭力　与多种因素有关：①膜磷壁酸：与生物膜有高度亲和力，是细菌定居于皮肤、黏膜表面的主要因素。②M蛋白：是链球菌细胞壁中的蛋白质组分，具有抗吞噬和抗吞噬细胞的杀菌作用，并有助于链球菌黏附于上皮细胞进行繁殖。③透明质酸：又称为扩散因子，能分解细胞间质的透明质酸，使病菌易于在组织中扩散。④链激酶：又称链球菌溶纤维蛋白酶，是一种激酶，能激活血液中的血浆蛋白酶原，成为血浆蛋白酶，即可溶解血块或阻止血浆凝固，有利于细菌在组织中的扩散。⑤链道酶：又名脱氧核糖核酸酶，此酶能分解黏稠脓液中具有高度黏性的DNA，使脓汁稀薄易于扩散。

2. 溶血毒素　由乙型溶血性链球菌产生，按对氧的稳定性分为两类。

（1）链球菌溶血素O（streptolysin O；SLO）为含—SH基的蛋白质，对氧敏感，遇氧时—SH基即被氧化为—SS—基，暂时失去溶血能力。若加入0.5%亚硫酸钠和半胱氨酸等还原剂，又可恢复溶血能力。溶血素O能破坏白细胞和血小板。动物试验又证实对心脏有急性毒害作用，使心脏骤停。抗原性强，感染后2～3周，85%以上患者产生抗“O”抗体，

病愈后可持续数月甚至数年，可作为新近链球菌感染、风湿活动的辅助诊断。

（2）链球菌溶血素“S”（streptolysin S，SLS）是一种小分子的糖肽，无抗原性。对氧稳定，对热和酸敏感。血平板所见透明溶血是由“S”所引起，能破坏白细胞和血小板，给动物静脉注射可迅速致死。注射小白鼠腹腔，引起肾小管坏死。

3. 致热外毒素（pyrogenic extoxin） 曾称红疹毒素（erythrotoxin）或猩红热毒素，是人类猩红热的主要致病物质，为外毒素，使患者产生红疹。该毒素是蛋白质，对热稳定，具有抗原性，机体产生的抗毒素能中和该毒素的毒性。可分为A、B、C三种不同抗原性的毒素。无交叉保护作用。该毒素还有内毒素样的致热作用，对细胞或组织有损害作用。

（二）所致疾病

链球菌引起人类多种疾患，A族占90%以上，大致分为化脓性、中毒性和变态反应性三类。

1. 化脓性炎症 由皮肤伤口侵入，引起皮肤及皮下组织化脓性炎症，如疖痈、蜂窝织炎、丹毒等。沿淋巴管扩张，引起淋巴管炎、淋巴结炎、败血症等；经呼吸道侵入，常有急性扁桃体炎、咽峡炎，并蔓延周围引起脓肿、中耳炎、乳突炎、气管炎、肺炎等；不卫生接生，经产道感染，常可造成产褥热。

2. 猩红热 由产生致热外毒素的A族链球菌所致的急性呼吸道传染病，临床特征为发热、咽峡炎、全身弥漫性皮疹和疹退后的明显脱屑。

3. 变态反应性疾病 链球菌感染后疾病主要是病原菌引起的变态反应性疾病。风湿热是由A族链球菌的多种型别引起，临床表现以关节炎、肌炎为主。致病机制认为有两种：一是Ⅱ型变态反应，链球菌细胞壁多糖抗原和心肌瓣膜，关节组织糖蛋白有共同抗原性，胞壁蛋白抗原和心肌有共同抗原性。二是Ⅲ型变态反应，可能是M蛋白的免疫复合物沉积于心瓣膜和关节滑液膜上造成。

急性肾小球肾炎多见于儿童和少年，大多数由A族12型链球菌引起。临床表现为蛋白尿、水肿和高血压。也是一种变态反应性疾病。链球菌的某些抗原与肾小球基底膜有共同抗原，机体针对链球菌所产生的抗体与肾小球基底膜发生反应，属Ⅱ型变态反应。由链球菌的M蛋白所产生的相应抗体形成的免疫复合物沉积于肾小球基底膜，造成基底膜损伤，属于Ⅲ型变态反应。

4. 其他疾病 B族链球菌又称无乳链球菌，当机体免疫功能低下时，可引起皮肤感染、心内膜炎、产后感染、新生儿败血症和新生儿脑膜炎；甲型链球菌是人类口腔和上呼吸道的正常菌群，若心脏瓣膜已有缺陷或损伤，本菌可在损伤部位繁殖，引起亚急性细菌性心内膜炎；变异链球菌为厌氧菌，可引起龋齿。

（三）免疫性

A族链球菌感染后，可产生特异免疫，主要是M蛋白的抗体（IgG）。由于型别多，无交叉免疫性。猩红热病后可产生对同型红疹毒素的抗体，建立同型抗毒素免疫。检测易感人群对猩红热有无感受性的试验称为狄克试验（Dick test），即用一定量红疹毒素做皮肤试验。

三、微生物学检查

根据链球菌所致疾病不同，微生物学检查可采取脓汁、咽拭、血液等标本送检。

（一）直接涂片镜检

取脓汁涂片，革兰染色，镜检，发现革兰阳性、呈链状排列的球菌，就可以初步诊断。

（二）分离培养

脓汁或棉拭直接划线接种在血琼脂平板上，孵育后观察有无链球菌菌落。根据溶血性不同，可区分为甲型、乙型或丙型链球菌。有 β 溶血的菌落，应与葡萄球菌区别；α 溶血的菌落，要和肺炎球菌鉴别。疑有败血症的血标本，应先在葡萄糖肉汤中增菌后再在血平板上分离鉴定。心内膜炎病例，培养草绿色链球菌宜孵育 3 周以上。

（三）血清学试验

抗链球菌溶血素 O 试验（anti－streptolysin o test，ASO test）简称抗 O 试验。常用于风湿热的辅助诊断。患者血清中的抗 O 大多为 250 u 左右，活动者一般超过 400 u。

狄克（Dick）试验猩红热患者早期阳性，疾病治愈后转阴。

四、防治原则

链球菌感染的防治原则与葡萄球菌相同。链球菌主要通过飞沫传播，应对患者和带菌者及时治疗，以减少传染源。空气、器械、敷料等注意消毒。对急性咽峡炎和扁桃体炎患者，尤其是儿童，须治疗彻底，防止变态反应性疾病的发生。所有溶血性 A 族链球菌对磺胺、青霉素及红霉素等都敏感。其他族细菌对抗生素的敏感不同，临床应用最好做药物敏感试验。

第三节　破伤风梭菌

破伤风梭菌（clostridium tetani）是引起破伤风的病原菌，大量存在于人和动物肠道中，随粪便排到外界后形成芽胞并长期存在土壤中。人多因创伤或分娩过程中使用不洁器械而引起外源性感染。

一、生物学性状

破伤风梭菌菌体细长，长 4～8 μm，宽 0.3～0.5 μm，革兰染色阳性，周身鞭毛，无荚膜。芽胞呈圆形，位于菌体顶端，直径比菌体宽大，似鼓槌状，是本菌形态上的特征。

破伤风梭菌为专性厌氧菌，最适生长温度为 37 ℃，pH 值为 7.0～7.5，营养要求不高，在普通琼脂平板上培养 24～48 h 后，可形成直径 1 mm 以上不规则的菌落，中心紧密，周边疏松，似羽毛状菌落，易在培养基表面迁徙扩散。在血液琼脂平板上有明显溶血环，在疱肉培养基中培养，肉汤混浊，肉渣部分被消化，微变黑，产生气体，生成甲基硫醇（有腐败臭味）及硫化氢。一般不发酵糖类，能液化明胶，产生硫化氢，形成吲哚，不能还原硝酸盐为亚硝酸盐。对蛋白质有微弱消化作用。

本菌繁殖体抵抗力与其他细菌相似，但芽胞抵抗力强大。在土壤中可存活数十年，能耐煮沸 40～60 min。对青霉素敏感，磺胺类有抑菌作用。

二、致病性

破伤风梭菌芽胞广泛分布于自然界中可由伤口侵入人体，发芽繁殖而致病，但破伤风梭菌是厌氧菌，在一般伤口中不能生长，伤口的厌氧环境是破伤风梭菌感染的重要条件。窄而深的伤口（如刺伤），有泥土或异物污染，或大面积创伤、烧伤、坏死组织多，局部组织缺血或同时有需氧菌或兼性厌氧菌混合感染，均易造成厌氧环境，局部氧化还原电势降低。有

利于破伤风杆菌生长。

破伤风梭菌能产生强烈的外毒素，即破伤风痉挛毒素（tetanospasmin）或称神经毒素（neurotoxin）。破伤风痉挛毒素是一种神经毒素，为蛋白质，由十余种氨基酸组成，不耐热，可被肠道蛋白酶破坏，故口服毒素不起作用。在菌体内的痉挛毒素是单一和一条多肽链，相对分子质量为 1.5×10^5。破伤风毒素的毒性非常强烈，仅次于肉毒毒素。破伤风梭菌没有侵袭力，只在污染的局部组织中生长繁殖，一般不入血流。当局部产生破伤风痉挛毒素后，引起全身横纹肌痉挛。毒素在局部产生后，通过运动终板吸收，沿神经纤维间隙至脊髓前角神经细胞，上达脑干，也可经淋巴吸收，通过血流到达中枢神经。毒素能与神经组织中的神经节苷脂结合，封闭脊髓抑制性突触末端，阻止释放抑制冲动的传递介质甘氨酸和 γ 氨基丁酸，从而破坏上下神经元之间的正常抑制性冲动的传递，导致超反射反应（兴奋性异常增高）和横纹肌痉挛。

破伤风多见于战伤。平时除创伤感染外，分娩时断脐不洁，手术器械灭菌不严，均可引起发病。新生儿破伤风（俗称脐风）尤为常见。破伤风潜伏期不定，短的 1~2 d，长的达 2 个月，平均 7~14 d。潜伏期越短，病死率越高。发病早期有发热、头痛、不适、肌肉酸痛等前驱症状，局部肌肉抽搐，出现张口困难，咀嚼肌痉挛，患者牙关紧闭，呈苦笑面容。继而颈部、躯干和四肢肌肉发生强直收缩，身体呈角弓反张，面部发绀、呼吸困难，最后可因窒息而死。病死率约 50%，新生儿和老年人尤高。

三、微生物学检查

破伤风梭菌分布广泛，如果患者无临床症状，即使伤口找到破伤风梭菌也不能作为诊断的依据。故破伤风的诊断主要根据有无创伤病史和临床症状，一般不需要做微生物检验，仅在必要时才进行检验。取创伤渗出物或坏死组织镜检，或加热 80 ℃20 min 以杀死无芽胞杂菌，接种于血液琼脂培养基或疱肉培养基中，在厌氧条件下培养 24~48 h，挑选可疑菌落进行鉴定，也可取培养滤液 0.1 mL 接种小白鼠，做毒力和毒力保护试验。

四、防治原则

破伤风一旦发病，治疗困难，应以预防为主。

1. 人工自动免疫 平时对战士、建筑工人等接种吸附精制破伤风类毒素全程基础免疫，以刺激机体自动产生抗毒素。儿童则注射白喉、破伤风类毒素混合制剂。当受伤后有可能感染时，应加强免疫一次吸附精制破伤风类毒素。

2. 人工被动免疫 ①紧急预防：如遇严重污染创伤或受伤前未经全程基础免疫者，除用类毒素加强免疫外，可再注射破伤风抗毒素（tetanus antitoxin，TAT）。即在一臂注射抗毒素，另一臂注射类毒素，6~12 周后再注射一针类毒素。实践证明，同时注射抗毒素和类毒素，预防效果好，且互不干扰。②特异治疗：一旦发现患者，应立即注射破伤风抗毒素，要早期足量，每次可肌内或静脉注射（6~10）$\times10^4$ u，注射前必须做皮肤试验，防止马抗毒素血清过敏性休克的发生。国外已开始用人的破伤风丙种球蛋白（teatanus immunoglobulin，TIG）进行治疗，既可避免过敏反应，还可提高疗效。

大剂量的青霉素（或四环素）能有效地抑制破伤风梭菌在局部病灶中繁殖，并且对混合感染的其他细菌也有作用，故亦可用于治疗。若已确诊为破伤风时，应及时采取给予适当的镇静剂和肌肉解痉剂等措施，以减轻患者的痛苦和预防患者呼吸肌痉挛而窒息死亡。

第四节 产气荚膜梭菌

产气荚膜梭菌（Cl. perfringens）是气性坏疽的主要病原菌。气性坏疽是战时多见的一种严重的创伤感染，以局部水肿、产气、肌肉坏死及全身中毒为特征。

一、生物学性状

产气荚膜梭菌为革兰阳性粗大梭菌，大小为（3～4）μm×（1～1.5）μm。单独或成双排列，有时也可呈短链排列。芽胞呈椭圆形，芽胞横径小于菌体横径，位于中央或次极端。培养时芽胞少见，须在无糖培养基中才能生成芽胞。在脓汁、坏死组织或感染动物脏器的涂片上，可见有明显的荚膜，无鞭毛，不能运动。

厌氧程度不如破伤风梭菌要求高。在血液琼脂平板上菌落较大、灰白色、不透明，边缘呈锯齿状，多数菌株有双层溶血环，内环是 θ 毒素的作用，而外环不完全溶血是 α 毒素所致。在疱肉培养基中肉渣不被消化，有时呈肉红色。在牛乳培养基中能分解乳糖产酸，使酪蛋白凝固，同时生成大量气体，将凝固的酪蛋白冲成海绵状碎块。管内气体常将覆盖在液体上的凡士林层向上推挤，这种现象称为“汹涌发酵”，是本菌的特点之一。能分解多种糖类，如葡萄糖、麦芽糖、蔗糖和乳糖，产酸产气，不发酵甘露糖或水杨苷，能液化明胶，产生硫化氢，不能消化已凝固的蛋白质和血清。

根据细菌产生外毒素的种类差别，可将产气荚膜梭菌分成 A、B、C、D、E 这 5 型。对人致病的主要是 A 型，引起气性坏疽和食物中毒。C 型则引起坏死性肠炎。

二、致病物质和所致疾病

致病条件与全国各地破伤风梭菌相似。产气荚膜梭菌既能产生强烈的外毒素，又有多种侵袭性酶，并有荚膜，构成其强大的侵袭力，引起感染致病。毒素的毒性虽不如肉毒毒素和破伤风毒素强，但种类多。在各种毒素和酶中，以 α 毒素最为重要，损伤多种细胞的细胞膜，引起溶血、组织坏死，血管内皮细胞损伤，使血管通透性增高，造成水肿。此外，θ 毒素有溶血和破坏白细胞的作用，胶原酶能分解肌肉和皮下的胶原组织，使组织崩解，透明质酸酶能分解细胞间质透明质酸，有利于病变扩散。

本菌能引起人类多种疾病，其中最重要的是气性坏疽。

1. 气性坏疽 多由 A 型产气荚膜梭菌引起。本菌侵袭力强且繁殖迅速，潜伏期较短，一般只有 8～48 h。芽胞出芽大量繁殖，形成荚膜能抵抗吞噬，产生多种毒素及侵袭酶，损害肌肉组织引起厌氧性肌炎。由于本菌分解组织中的肌糖，产生大量气体充塞组织间隙，造成气肿，挤压软组织，阻碍血液循环，进一步促使肌肉坏死。同时毒素还可引起血管壁通透性增高，浆液渗出，形成扩散性水肿，以手触压肿胀组织可发生“捻发音”。疼痛剧烈，蔓延迅速，最后形成大块组织坏死。细菌一般不侵入血流，局部细菌繁殖产生的各种毒素以及组织坏死产生的毒性物质被吸收入血，引起毒血症而死。

2. 食物中毒 某些 A 型菌株能产生肠毒素，食入被污染的食物后，可引起食物中毒。潜伏期短，为 8～22 h，患者主要表现为腹痛、腹泻、便血等症状，较少呕吐，一般不发热，1～2 d 内可自愈。

3. 急性坏死性肠炎 由 C 型产气荚膜梭菌引起，发病急，患者主要表现为腹痛、腹泻、

和血便。

三、微生物学检查

气性坏疽发病急剧，后果严重，及早诊断甚为重要。由于本菌分布广泛，所以单凭创口发现此菌还不足以诊断。尚需结合临床表现，才能确诊。

1. 直接涂片镜检 从伤口深部取材涂片，革兰染色镜检，可见革兰阳性大杆菌，并有荚膜，常伴有其他杂菌，白细胞甚少，形态不规则，这是气性坏疽标本涂片的特点。

2. 分离培养与鉴定 取坏死组织制成悬液，接种于血琼脂平板上或疱肉培养基中，厌氧培养，观察生长情况。取细菌培养物涂片镜检，并进一步用生化反应鉴定。

3. 动物实验 取培养液0.5~1 mL 给小白鼠或家兔静脉内注射，10 min 后杀死动物，置37 ℃ 5~8 h。当动物躯体膨胀后再行解剖时，可见脏器和肌肉内有大量气泡，尤以肝脏最为明显，称“泡沫肝”。取内脏或心血涂片镜检或分离培养，可发现有革兰阳性大杆菌，并有明显荚膜。

四、防治原则

气性坏疽病原菌种类多，大多是数种细菌混合感染，所产生毒素型别多，抗原复杂，目前尚缺乏有效的预防制剂。预防的办法主要是早期扩创，清洁伤口，局部用过氧化氢冲洗，以破坏厌氧环境。除早期应用多价抗毒素外，应配合手术、抗生素及支持疗法等。近年来，临床用高压氧治疗气性坏疽，使血液和组织中氧含量大于正常15倍左右，不利于厌氧细菌生长，有一定的疗效。

第五节 无芽胞厌氧菌

无芽胞厌氧菌是一大类寄生于人和动物体内的正常菌群，包括革兰阳性和革兰阴性的球菌和杆菌。在人体正常菌群中无芽胞厌氧菌占有绝对优势。在某些特定条件下，它们作为条件病原菌可导致内源性感染。无芽胞厌氧菌的致病力往往不强，但感染十分广泛。感染往往无特定的病型，常引起局部的炎症、脓肿和组织坏死等，并可累及全身各个部位。

一、生物学性状

无芽胞厌氧菌共有23个属，其中与人类疾病相关的主要有10个属。

（一）革兰阴性厌氧杆菌

革兰阴性厌氧杆菌是临床感染最常见的菌群，有8个属，其中类杆菌属中的脆弱类杆菌最重要。占临床厌氧菌分离株的25%。长短不一、形态具有多形性，有荚膜，专性厌氧。除类杆菌在培养基生长迅速外，其余均生长缓慢。类杆菌有典型的革兰阴性菌细胞壁，但其脂多糖无内毒素活性。

（二）革兰阴性厌氧球菌

一般不易引起重要的临床感染，是咽喉部主要厌氧菌。有3个属，其中以小韦荣球菌最为重要。直径为0.3~0.5 μm，成双、短链排列。专性厌氧，营养要求高。

（三）革兰阳性厌氧杆菌

革兰阳性厌氧杆菌能引起各种疾病，可以单独或与其他菌混合感染。有7个属，其中丙

酸杆菌、双歧杆菌、真杆菌较为重要。①丙酸杆菌属：为小杆菌，常呈链状或呈簇排列，无鞭毛，能发酵糖类产生丙酸。与人类有关的包括3个种，其中以痤疮丙酸杆菌最为常见。②双歧杆菌属：具多形态性，有分枝，严格厌氧，耐酸。共有29个种，其中10种与人类有关。双歧杆菌在婴儿、成人肠道菌群中占很高比例，在婴儿尤为突出。该菌在肠道中起重要调节作用，可拮抗外源性病原菌的感染。只有齿双歧杆菌（B. dentium）与龋齿和牙周炎有关，但其致病作用仍不明确。③真菌菌属：单一形态或多形态，严格厌氧，生化反应活泼，生长缓慢。

（四）革兰阳性厌氧球菌

革兰阳性厌氧球菌有5个属，其中有临床意义的是消化链球菌。主要寄居于阴道。呈单一、成双或短链状排列，严格厌氧，生长缓慢。

二、致病性

无芽胞厌氧菌是寄生于皮肤和黏膜上的正常菌群，当其寄居部位改变，宿主免疫力下降或菌群失调等情况下，若局部有坏死组织、局部血供障碍等厌氧微环境时，则易引起内源性感染。无芽胞厌氧菌引起的感染主要包括以下6类。

1. 腹腔感染　胃肠道因手术、创伤、穿孔及其他异常引起的腹膜炎、腹腔脓肿等感染，主要与消化道厌氧菌有关。与阑尾、大肠相关的感染主要由类杆菌，特别是脆弱类杆菌引起。在腹腔感染中，脆弱类杆菌占病原菌的60%以上。

2. 女性生殖道和盆腔感染　手术或其他并发症引起的女性生殖道一系列严重感染如盆腔脓肿、输卵管卵巢脓肿、子宫内膜炎、脓毒性流产等中，厌氧菌是主要病原体。分离出的最常见厌氧菌为消化链球菌属、普雷沃菌属和紫单胞菌属等。

3. 口腔感染　口腔感染主要由厌氧革兰阴性杆菌，如消化链球菌、产黑色素杆菌等引起。大多起源于牙齿感染，主要包括三大类：牙槽脓肿和下颌骨髓炎、急性坏死性溃疡性齿龈炎（樊尚咽峡炎）和约30%的牙周病。

4. 呼吸道感染　厌氧菌可感染上、下呼吸道的任何部位，如扁桃体周围蜂窝织炎、吸入性肺炎、坏死性肺炎、肺脓肿和脓胸等。厌氧菌的肺部感染发生率仅次于肺炎链球菌性肺炎。呼吸道感染中分离最多的厌氧菌为普雷沃菌属、坏死梭杆菌（F. ecrophorum）、核梭杆菌、消化链球菌和脆弱类杆菌等。

5. 败血症　由于抗厌氧菌抗生素的广泛运用，目前败血症中厌氧菌培养率较低，多数为脆弱类杆菌，其次为消化链球菌。原发病灶主要来自腹腔和女性生殖道。病死率可高达50%。

6. 中枢神经系统感染　中枢神经系统感染中常见的为脑脓肿，主要继发于中耳炎、乳突炎、鼻窦炎等邻近感染，亦可经直接扩散和转移而形成。分离的细菌种类以革兰阴性厌氧杆菌常见。

三、微生物学检查

微生物学检查主要依靠细菌学检查及其鉴定。

（一）标本采取

标本应从感染中心处采取并注意避免正常菌群的污染。最可靠的标本是切取或活检得到的组织标本；取感染深部吸取的渗出物或脓汁。因厌氧菌对氧敏感，采取的标本应立即放入

厌氧标本收集瓶中，迅速送检。

（二）直接涂片镜检

脓液或穿刺液标本直接涂片染色，以观察细菌的形态特征、染色性及菌量多少，供初步判断结果时参考。

（三）分离培养与鉴定

这是证实无芽胞厌氧菌感染的关键步骤。标本应立即接种到营养丰富、新鲜、含有还原剂的培养基或特殊培养基、选择培养基中，最常用的培养基是牛心脑浸液为基础的血平板。在厌氧环境中进行接种，置于37 ℃厌氧培养2～3 d，如无菌生长，继续培养至1周。挑取生长菌落接种两个血平板，分别置于有氧和无氧环境中培养，在两种环境中都能生长的是兼性厌氧菌，只能在厌氧环境中生长的才是专性厌氧菌。获得纯培养后，再经生化反应进行鉴定。

此外，利用气液相色谱检测细菌代谢终末产物能迅速做出鉴定，需氧菌和兼性厌氧菌只能产生乙酸，而检测出其他短链脂肪酸，如丁酸、丙酸则提示为厌氧菌。还可用核酸杂交、16SrRNA序列分析等分子生物学方法做特异性诊断。

四、防治原则

防治原则是注意清洗创面，去除坏死组织和异物，维持局部良好的血液循环，预防局部出现厌氧微环境。要正确选用抗生素。95%以上临床厌氧菌包括脆弱类杆菌对甲硝唑、氯霉素、亚胺培南、哌拉西林、羧塞吩青霉素、克林霉素等敏感。革兰阳性厌氧菌对万古霉素敏感。要注意临床耐药菌株的大量出现，如厌氧菌感染中最常见的脆弱类杆菌能产生β－内酰胺酶，可破坏青霉素和头孢菌素，因此，在临床治疗前，还应对临床分离株进行抗生素敏感性测定，以指导正确地选用药物和治疗。

第六节　铜绿假单胞菌

铜绿假单胞菌（P. aeruginosa）为假单胞菌属的一个种群，也称绿脓杆菌。由于在生长过程中产生绿色水溶性色素，感染后的脓汁出现绿色，故得名。在自然界分布广泛，是最常见的条件病原菌，也是医院内感染的主要病原体之一，多见于伤口、压疮、脓肿、烧伤后感染等，可导致菌血症和败血症。

一、生物学性状

无芽胞革兰阴性杆菌，大小为（1.5～3.0）μm×（0.5～0.8）μm，菌体一端一般有一根鞭毛，运动活泼。在普通培养基上生长良好，专性需氧。菌落形态不一，多数直径为2～3 mm，边缘不整齐，扁平湿润。在血琼脂平板上形成透明溶血环。液体培养呈混浊生长，并有菌膜形成。绿脓杆菌能产生两种水溶性色素：一种是绿脓素，为蓝绿色的吩嗪类化合物，无荧光性，具有抗菌作用；另一种为荧光素，呈绿色。绿脓素只有绿脓杆菌产生，故有诊断意义。但广泛使用有效抗生素后筛选出的变异株常丧失其合成能力。

二、致病性与免疫性

绿脓杆菌能产生多种与毒力有关的物质，如内毒素、外毒素A、弹性蛋白酶、胶原酶、

胰肽酶等，其中以外毒素A最为重要。铜绿假单胞菌是人体正常菌群之一，感染多见于皮肤黏膜受损部位，在医院感染中，由本菌引起者约占10%，但在烧伤病房可高达32%，临床表现为局部化脓性炎症或全身感染，脓汁呈绿色，带臭味。

患者感染后可产生特异性抗体，有一定的抗感染作用。应用抗绿脓杆菌免疫血清可降低患者继发败血症的发生率和病死率。

三、防治原则

防治原则是对特殊病房如烧伤病房、手术器械及治疗仪器等应进行严格消毒，防止医院内感染。天然对多种抗生素耐药，治疗过程中易发生耐药突变，需选用敏感抗菌药物联合使用。



讨论与思考

1. 简述致病性葡萄球菌的主要特点及所致疾病。
2. 简述A群溶血性链球菌的致病物质与所致疾病。
3. 简述无芽胞厌氧菌的致病条件和致病特点。
4. 简述破伤风预防措施。

（胡英会）

第二十二章　引起食物中毒的细菌

【学习要点】 副溶血性弧菌、肉毒梭菌的生物学性状和致病性；引起食物中毒的细菌的微生物学检查。

细菌性食物中毒是指由于进食被细菌或其细菌素所污染的食物而引起的急性中毒性疾病。其中前者亦称感染性食物中毒，病原体主要有沙门菌、副溶血性弧菌（嗜盐菌）、大肠杆菌、变形杆菌等；后者则称毒素性食物中毒，由进食含有葡萄球菌、产气荚膜杆菌及肉毒杆菌等细菌毒素的食物所致。本章主要学习副溶血性弧菌和肉毒梭菌。

第一节　副溶血性弧菌

副溶血性弧菌（V．parahemolyticus）是一种嗜盐性弧菌。主要存在于近海岸的海水、海底沉积物、鱼及贝壳类海产品中。是夏、秋季沿海地区海产品食物中毒和急性腹泻的主要病原菌。该菌于1950年首次在日本大阪引起食物中毒的爆发性流行，造成20人死亡。

一、生物学性状

本菌的形态特点具有多形性，常呈弧状、杆状或丝状。革兰染色阴性，无荚膜和芽胞。菌体一端长有鞭毛，运动活泼。在含盐的普通培养基上生长良好，生长所需氯化钠的最适浓度为3.5%，高于8%不能生长，无盐培养基亦不能生长。最适pH值为7.7～8.0，最适生长温度为30～37 ℃。发酵葡萄糖、甘露醇，产酸不产气，不发酵蔗糖、乳糖，在硫代硫酸盐柠檬酸盐胆盐蔗糖琼脂培养基（TCBS琼脂平板）上能形成蔗糖不发酵的蓝绿色菌落。病原菌株能使人或兔红细胞产生溶血，是区分病原菌和非病原菌的一项重要指标。

本菌抵抗力弱，在海水中能存活50 d以上，但在淡水中不超过2 d 。不耐冷，冬天易死亡。对热敏感，耐碱怕酸，65 ℃ 30 min或5%食醋5 min可杀死。

二、致病性

生食或食入未煮熟的海产品或腌制食品是传播此病菌的主要途径。例如，海蜇、海鱼、海蟹、贝壳类等海产品因容器或砧板生熟不分而污染本菌后，也会造成食物中毒。可常年发病，潜伏期一般为2～26 h，最短1 h，由自限性腹泻至中度霍乱样症状，主要表现为腹痛、腹泻、呕吐和低热，粪便多为水样或糊状，少数为黏液血便。病程为1～7 d，恢复较快，病后免疫力不强，可重复感染。有时，该菌还能引起浅部创伤感染或败血症等。

三、微生物学检查与防治

取患者的粪便或呕吐物，接种于肠道选择培养基或嗜盐选择培养基。发现可疑菌落后，做进一步生化反应或嗜盐性试验，最后用血清学试验进行鉴定。现在也有用基因探针、PCR技术等直接检测食物标本或腹泻标本耐热毒素基因进行快速诊断。

不食未煮熟或腌制的海产品，生熟食物加工要分开，食用海产品时最好加入些食醋。治疗可用庆大霉素、吡哌酸、诺氟沙星、复方新诺明等。严重患者需静脉输液和补充电解质。

第二节　肉毒梭菌

肉毒梭菌（C. botulinum）主要存在于土壤及海洋沉淀物中，偶尔也可存在于动物粪便中。在厌氧条件下，该菌可分泌毒性极强的肉毒毒素，引起人和动物肉毒病。死亡率极高。

一、生物学特性

该菌为革兰阳性粗大杆菌，芽胞呈椭圆形，粗于菌体，位于次极端。使细胞呈汤匙状或网球拍状。有鞭毛，无荚膜。

严格厌氧，可在普通琼脂平板上生长，能产生脂酶，在卵黄培养基上，菌落周围出现混浊圈。

根据神经毒素的抗原性分A～G 7个型，大多数菌株只产生一种型别毒素。引起人类疾病的以A、B型最为常见，我国报道大多为A型。

肉毒梭菌芽胞抵抗力很强，可耐热100 ℃1 h以上，干热180 ℃ 2 h、湿热121 ℃ 30 min才能将其芽胞杀死。肉毒毒素不耐热，煮沸1 min即可被破坏，但对酸的抵抗力较强。

二、致病性

（一）致病物质

在目前已知毒素中，肉毒毒素是毒性最强的一种外毒素，其毒性比氰化钾强1万倍。纯结晶的肉毒毒素1 mg能杀死2亿只小白鼠，对人的致死量约为0.1 μg。肉毒毒素为嗜神经毒素，不易被消化液所破坏。毒素经胃肠道吸收入血后，作用于脑神经核、外周神经肌肉接头处及自主神经末梢，抑制乙酰胆碱的释放，进而影响神经冲动的传导引起肌肉出现弛缓性麻痹。

（二）所致疾病

1. 食物中毒　肉毒毒素引起的食物中毒在我国十几个省、区均有发现，新疆较多。引起食物中毒的食物国外以罐头、香肠、腊肠等制品为主；国内据新疆统计由发酵豆制品（臭豆腐、豆瓣酱等）引起的占80%以上，发酵面制品（甜面酱等）占10%左右。在当前食品种类发生变化的情况下，也应对肉类食品的肉毒中毒保持警惕。其症状主要表现为神经末梢麻痹，胃肠道症状很少见，有别于其他食物中毒。潜伏期可短至数小时，先有乏力、头痛，继之出现复视、斜视、眼睑下垂等眼肌麻痹症，再是吞咽、咀嚼困难、口齿不清等咽部肌肉麻痹症状，进而出现膈肌麻痹、呼吸困难直至呼吸停止导致死亡。

2. 婴儿肉毒病　1976年美国首先报道。1岁以下，特别是6个月以内的婴儿，因其肠道的特殊环境及缺乏能拮抗肉毒梭菌的正常菌群，食入被肉毒梭菌芽胞污染的食品（如蜂

蜜）后，芽胞发芽、繁殖，产生的毒素被吸收而致病。症状与肉毒毒素食物中毒类似，最先引人注意的症状是便秘、吸乳无力、啼哭无力。婴儿肉毒病死亡率不高（1% ~2%）。

此外，亦有因肉毒梭菌感染伤口或手术改变了胃肠道环境的成人因肉毒梭菌定植而产生肉毒病的报道。

三、微生物学检查与防治原则

食物中毒患者可取粪便、剩余食物分离病菌，同时检测粪便、食物和患者血清中的毒素活性。婴儿肉毒病患者取粪便分离病菌并检测毒素。粪便、食物等标本可先 80 ℃加热 10 min，杀死标本中所有的细菌繁殖体，再用加热标本进行厌氧培养分离本菌。毒素检查可将培养物滤液或食物悬液上清分成两份，其中一份与抗毒素混合，然后分别注入小白鼠腹腔，如果抗毒素处理小白鼠得到保护，表明有毒素存在。

加强食品卫生管理和监督；个人防护包括低温保存食品，防止芽胞发芽；80 ℃加热食品 20 min 破坏毒素，对患者应尽早根据症状做出诊断。迅速注射 A、B、E 三型多价抗毒素，同时加强护理和对症治疗，特别是维持呼吸功能，以显著降低死亡率。

第三节　其他细菌

一、蜡样芽胞杆菌

蜡样芽胞杆菌在自然界分布广泛，常存在于土壤、灰尘和污水中，植物和许多生熟食品中常见。已从多种食品中分离出该菌，包括肉、乳制品、蔬菜、鱼、土豆、米糊、酱油、布丁、炒米饭及各种甜点等。

本菌为革兰阳性的大杆菌，菌体两端较平整，芽胞呈椭圆形，位于菌体中央稍偏一端，芽胞较菌体小，无荚膜。引起食物中毒的菌株多为周鞭毛，有动力。兼性厌氧，生长温度范围在 10 ~45 ℃之间。最适生长温度为 28 ~35 ℃。对营养要求不高，在普通培养基上生长良好。本菌在普通琼脂平板上，生长的菌落呈乳白色、不透明、边缘不整齐，菌落边缘往往呈扩散状，表面稍干燥。在血液琼脂平板上形成浅灰色、不透明、似毛玻璃状的菌落。在菌落周围初呈草绿色溶血，时间稍长即完全透明。在普通肉汤内生长迅速，肉汤混浊，常常有菌膜或壁环，振摇易乳化。蜡样芽胞杆菌生长型不耐热，100 ℃ 20 min 即可被杀死，对酸碱不敏感。

蜡样芽胞杆菌引起食物中毒，除了必须具有大量的细菌（10^6/g）外，肠毒素也是重要的致病毒素。蜡样芽胞杆菌产生的肠毒素有两种：耐热性肠毒素：100 ℃ 30 min 不能被破坏，为引起呕吐型中毒的致病因素，常在米饭中形成。不耐热肠毒素：是引起腹泻型胃肠炎的病因，能在各种食物中形成。在美国，炒米饭是引发蜡样芽胞杆菌呕吐型食物中毒的主要原因；在欧洲，大都由甜点、肉饼、色拉和奶、肉类食品引起；在我国，主要与受污染的米饭或淀粉类制品有关。

二、变形杆菌

变形杆菌广泛存在于水、土壤、腐败的有机物及人和家禽的肠道中。为革兰阴性、两端钝圆、无芽胞多形性小杆菌，有鞭毛与动力。在固体培养基上呈扩散生长，形成以细菌接种

部位为中心的、厚薄交替、同心圆形的层层波状菌苔，称迁徙生长现象。产生 H_2S，大部分能迅速分解尿素。

其抗原结构有菌体（O）及鞭毛（H）抗原2种。依生化反应的不同，可分为普通、奇异、莫根、雷极及不定变形杆菌5种。前三种能引起食物中毒。变形杆菌在食物中能产生肠毒素。莫根变形杆菌还可使蛋白质中的组氨酸脱羧成组胺，从而引起过敏反应。致病食物以鱼蟹类为多，尤其以赤身青皮鱼最多见。近年来，变形杆菌食物中毒有相对增多趋势。

变形杆菌耐药菌株多，治疗时应根据药敏试验结果选择抗菌药物。



讨论与思考

肉毒梭菌和其他细菌引起的食物中毒有何不同？

（胡英会）

第二十三章　性传播细菌

【学习要点】 梅毒螺旋体生物学性状及致病性；沙眼衣原体的致病性。

性传播疾病（STD）是指性传播细菌通过性行为传播，引起生殖泌尿道，甚至整个系统感染的疾病，国内俗称性病。常见的性传播疾病的病原菌有淋病奈瑟菌、梅毒螺旋体、沙眼衣原体和溶脲脲原体。

第一节　淋病奈瑟菌

淋病奈瑟菌俗称淋球菌，是人类淋病的病原菌。在我国，淋病是发病率最高的性传播疾病。

一、生物学性状

（一）形态与染色

革兰染色阴性，菌体呈肾形或豆形，在脓汁中常位于中性粒细胞内。常成双排列，直径为0.6～0.8 μm。无鞭毛及芽胞，有菌毛，部分菌株有荚膜。

（二）培养特征与生化反应

专性需氧菌，营养要求高，在巧克力色平板上可形成灰白色光滑型菌落。最适生长温度为35～37 ℃，pH 值为7.5，在5%～10% CO_2 及湿润环境中生长良好。淋球菌可分解葡萄糖产酸，但不分解麦芽糖，氧化酶试验阳性。

（三）抗原构造

本菌表面主要有三种抗原：①菌毛蛋白抗原：菌毛仅存在于有毒菌株，由不同菌株提取的菌毛，其抗原性不同。②脂多糖抗原：由脂质 A 和核心寡糖组成，类似 LPS，具有内毒素活性。③外膜蛋白抗原：又分Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ三类，Ⅰ类蛋白为主要蛋白，可分为46个亚型，介导细菌与敏感细胞的黏附，具有阻止吞噬溶酶体形成、有利于细菌在细胞内生存的作用。

（四）抵抗力

淋球菌抵抗力弱，对热、冷、干燥及消毒剂非常敏感，湿热42 ℃20 min、55 ℃5 min 死亡。干燥环境中可存活1～2 h。对磺胺类及青霉素敏感，但易产生耐药性，已有抗青霉素菌株和抗四环素菌株出现。

二、致病性

（一）致病物质

淋球菌的致病物质主要有菌毛、荚膜、外膜蛋白、IgA1 蛋白酶、脂多糖等。菌毛使菌

体黏附到泌尿生殖道上皮细胞上繁殖，再侵入细胞内；荚膜有抗吞噬的作用。外膜蛋白Ⅰ可直接插入中性粒细胞膜中，使细胞膜损伤；IgA1 蛋白酶可破坏特异性抗体 IgA1，增强细菌的侵入力；脂多糖可使上皮细胞坏死脱落、中性粒细胞聚集。

（二）所致疾病

人是淋球菌的唯一自然宿主。淋球菌主要经性接触传染，也可通过间接接触被污染的衣服、毛巾、浴盆等传染。病菌侵入泌尿生殖道，潜伏期为 2～5 d，主要引起男女泌尿生殖道化脓性感染。成人感染初期，主要引起男性前尿道炎，女性尿道炎、阴道炎和宫颈炎。患者出现尿频、尿急、尿痛，尿道和宫颈可见脓性分泌物等，如未经治疗可扩散到生殖系统引起慢性感染，如男性前列腺炎、输精管炎、附睾炎等；女性子宫内膜炎、输卵管炎、盆腔炎等，导致不育。孕妇患淋病后，可经羊水致胎儿宫内感染，影响胎儿发育导致流产。新生儿经产道时可被感染，引起新生儿淋菌性眼结膜炎，眼内有大量脓性分泌物，称为脓漏眼。

人类对淋球菌无天然抵抗力，普遍易感。多数患者可自愈，体内虽出现 IgG、IgM 和 sIgA抗体，但免疫力不持久，人类再次感染和慢性感染较普遍。

三、微生物学检查

（一）标本

用无菌棉拭子取泌尿生殖道脓性分泌物或子宫颈口表面分泌物。

（二）直接涂片镜检

取脓性分泌物涂片，革兰染色镜检，发现中性粒细胞内有革兰阴性双球菌时，有诊断价值，但要注意与非致病性奈瑟菌相鉴别。此法对急性患者检出率高，而对慢性患者检出率低。

（三）分离培养与鉴定

将脓性分泌物及时接种于含多种抗生素（万古霉素、多黏菌素 B 等抑制杂菌生长）的巧克力色血琼脂平板或淋球菌选择性培养基（T－M 培养基），置5%～10% CO_2 环境中，37 ℃孵育 24～48 h 后，取可疑菌落涂片染色镜检，并做生化反应鉴定。慢性淋病的检查多用此法。子宫颈内拭子培养诊断女性淋病，一次阳性检出率高达 80%～90%。由于本菌抵抗力弱，采集标本后应注意保暖保湿，并立即送检接种。

（四）快速诊断法

快速诊断法主要有 ELISA 法和 PCR 技术。用于直接检测标本中淋球菌的抗原或核酸。

四、防治原则

淋病是一种性传播疾病，目前尚无有效的疫苗进行特异性预防。预防淋病的重要措施是开展卫生宣传教育，杜绝不正当的两性关系，取缔娼妓。对患者要及时正确诊断，彻底治疗，治疗首选青霉素 G，因近年耐药菌株增加，必要时应做药物敏感试验，合理选择用药。新生儿出生后，不论产妇有无淋病，均应对新生儿以 1% 硝酸银滴眼，以预防新生儿淋菌性眼结膜炎的发生。

第二节　梅毒螺旋体

梅毒螺旋体（treponema pallidum，TP）因其透明，不易着色，又称苍白密螺旋体，是

人类梅毒的病原体。梅毒是性传播疾病中危害较严重的一种疾病，在许多国家均有流行。新中国成立前，我国梅毒的发病率很高。新中国成立后，取缔了娼妓，并积极防治梅毒，取得了显著成效。但近年来，由于多种因素的影响，梅毒在社会上仍有一定程度的流行。

一、生物学性状

（一）形态与染色

菌体细长，长 6 ~ 20 μm，宽 0.1 ~ 0.2 μm，有 8 ~ 14 个规则致密的小螺旋，两端尖直，运动活泼。运动方法多样，有移行、屈伸、滚动等。

革兰染色阴性，但不易着色。黑色素（丰塔纳，Fontana）镀银染色法可将螺旋体染成棕色。新鲜标本不用染色，在暗视野显微镜下，即可观察其形态和运动方式。

（二）培养特性

人工培养至今尚未取得成功。近年研究证明，有些梅毒螺旋体能在家兔睾丸或眼前房内缓慢生长。

（三）抵抗力

梅毒螺旋体的抵抗力极弱。对温度和干燥特别敏感。离体干燥 1 ~ 2 h 或加热 50 ℃5 min 即死亡。在血液中 4 ℃放置 3 d 可死亡，故血库冷藏 3 d 以上的血液就无传染梅毒的危险。用肥皂水处理或加热 100 ℃立刻死亡。对化学消毒剂敏感，1% ~ 2% 石炭酸处理数分钟即死亡。对青霉素、四环素、红霉素或砷剂敏感。

二、致病性

（一）致病物质

目前尚未证明梅毒螺旋体有外毒素和内毒素，其致病机制也未明了。可能与梅毒螺旋体表面的类似荚膜的黏多糖和黏多糖酶有关，前者对螺旋体有保护作用，后者可能有助于螺旋体黏附于泌尿生殖道黏膜上皮细胞上，并可阻止补体激活，干扰补体的杀菌作用。此外螺旋体产生的前列腺素 E2、透明质酸酶等也有一定的致病作用。

（二）所致疾病

所致疾病即梅毒。因其传播方式和受染机体反应性的不同，可分为先天性梅毒和获得性梅毒。

1. 先天性梅毒 又称胎传梅毒。梅毒螺旋体从受染母体经胎盘进入胎儿体内，并扩散至肝、脾、肾上腺等器官中大量生长繁殖，引起胎儿全身性感染，可导致流产、早产、死胎；或出生者即为梅毒儿，表现为马鞍鼻、锯齿形牙、间质性角膜炎、先天性耳聋等特殊体征。

2. 获得性梅毒 又称后天性梅毒。主要通过性接触传染。后天梅毒有反复发作、潜伏、再发等特点，分为以下三期。

（1）一期梅毒：主要表现为外生殖器硬下疳，大约在感染后 3 周出现。起初为一小红斑或丘疹，后为硬结，并很快糜烂或形成溃疡。典型硬下疳为圆形，直径为 1 ~ 2 cm，边界清楚，周围呈堤状隆起，基底呈肉红色并含少量渗出物，渗出物中有大量梅毒螺旋体，此期传染性最强。硬下疳可不治而愈。但入血的梅毒螺旋体则潜伏于体内，经 2 ~ 3 个月的无症状期进入第二期。

（2）二期梅毒：主要表现为躯干、四肢近端皮肤出现梅毒疹及口腔或生殖道黏膜白斑，

全身淋巴结肿大，并可累及骨、关节、眼及中枢神经系统。在皮疹、黏膜斑及淋巴结中均含有梅毒螺旋体。上述病情可在3周至3个月自行消退，但梅毒螺旋体仍潜伏在体内，常发生复发性二期梅毒，又出现新的皮疹。大多在经过2年的隐伏，部分患者又可被激活而进入第三期。一、二期梅毒传染性强，但破坏性小。

（3）三期梅毒：又叫晚期梅毒。此期的病损可累及机体的任何器官和组织。主要是形成结节性梅毒疹、树胶肿、愈后形成疤痕。严重者在经过10～15年以后，引起心血管系统和中枢神经系统病变，如动脉瘤、脊髓痨、麻痹性痴呆、脑膜炎等。此期梅毒的病灶中不易找到螺旋体，传染性小，破坏性大，病程长，可危及生命。

梅毒的免疫属传染性免疫。有梅毒螺旋体感染时才有免疫力，包括细胞免疫和体液免疫，以前者为主。患者体内有抗梅毒螺旋体抗体和反应素抗体两类抗体，前者对机体具有保护作用；后者对机体无保护作用，仅用于梅毒的血清学诊断。

三、微生物学检查

（一）直接镜检

对一、二期梅毒，可取硬下疳渗出液、梅毒疹渗出液或淋巴结抽出液，直接在暗视野显微镜下观察，如见有运动活泼的密螺旋体有助于诊断。也可做涂片染色后镜检。也可用直接免疫荧光技术或ELISA法检查。

（二）血清学试验

血清学试验有非梅毒螺旋体抗原试验和梅毒螺旋体抗原试验两类。

1. 非梅毒螺旋体抗原试验　此类试验是用正常牛心肌的心类脂作为抗原，检测患者血清中的反应素。目前常用的方法有：性病研究实验室试验（VDRL）；血清不加热反应素玻片试验（USR）；快速血浆反应素试验（RPR）。这些方法均用于初步筛选，一期梅毒阳性率为70%，二期梅毒可达100%，三期梅毒阳性率较低。上述试验其抗原为非特异性抗原，非梅毒患者如类风湿关节炎、红斑狼疮、结核、麻风等均可出现阳性反应。

2. 梅毒螺旋体抗原实验　本法是用梅毒螺旋体作为抗原，测定患者血清中抗梅毒螺旋体抗体。敏感性和特异性均高，常用于确证实验。目前采用的方法有荧光密螺旋体抗体吸收试验（FTA－ABS）、梅毒螺旋体血凝试验（TPHA）等方法。

3. 梅毒螺旋体制动试验（TPI）　用感染兔睾丸的活梅毒螺旋体与患者血清及补体混合，35 ℃孵育16 h，在暗视野显微镜下观察失去活力的螺旋体百分数。该试验用以检测血清中有无存在抑制梅毒螺旋体活动的特异性抗体。

4. 分子生物学方法　用Western免疫印迹法检测血清中特异性梅毒螺旋体抗体IgM，用以诊断梅毒已获得成功。PCR技术也可以用于梅毒的诊断，但影响因素较多，目前尚难常规应用。

四、防治原则

梅毒是一种性传播疾病。因此，防治原则除应该加强性卫生宣传教育，严格社会管理外，对患者还应尽早确诊，彻底治疗以减少传染源。药物治疗主要用青霉素，疗效短，效果好。但必须早期、足量、完成正规疗程，并定期检测患者的血清抗体。如治疗3个月至1年血清抗体转阴即表示治愈，否则仍需要继续接受治疗。

第三节　沙眼衣原体

一、生物学性状

1. 发育周期与形态染色　沙眼衣原体有独特的发育周期，在宿主细胞内可见到两种颗粒：①原体：球形，有致密的结构，是宿主细胞外的静止状态，具有高度传染性的衣原体。②始体：球形，也称网状体，是原体进入宿主细胞后发育增大而成，疏松呈网状，代谢活跃，以二分裂方式繁殖，发育出许多子代原体，最后破坏细胞，子代原体释出。始体是衣原体在宿主细胞内的繁殖状态。

吉姆萨染色原体呈紫红色，始体呈深蓝或暗紫色。

2. 培养特性　我国学者汤飞凡（1897—1958）在1955年采用鸡胚卵黄囊接种法在世界上首次分离培养出沙眼衣原体。现已可采用多种细胞对其进行分离培养。

3. 分类　沙眼衣原体分为沙眼生物亚种、性病淋巴肉芽肿亚种和鼠亚种三个亚种。

4. 抵抗力　沙眼衣原体抵抗力弱，60 ℃ 5～10 min 即被灭活，0.1%甲醛、75%乙醇短时间内即能杀灭衣原体，对利福平、红霉素、四环素及磺胺药均敏感。

二、致病性

沙眼衣原体感染易感细胞后可在其吞噬体中增殖并进一步形成包涵体，通过产生类似革兰阴性菌内毒素样的物质损伤易感宿主细胞。它引起的疾病主要有以下几种。

1. 沙眼　主要通过眼－手－眼或眼－眼的途径进行传播。沙眼衣原体感染眼结膜上皮细胞后，在其中增殖并在细胞质形成散在型、帽型、桑葚型或填塞型包涵体，引起局部炎症。沙眼的早期症状是流泪，有黏液脓性分泌物，结膜充血及滤泡增生。后期出现结膜瘢痕、眼睑内翻、倒睫及角膜血管翳引起的角膜损害，影响视力或致盲，是目前世界上致盲的第一位病因。

2. 包涵体结膜炎　成人可经性接触、手－眼或间接接触感染；新生儿系经产道感染。引起化脓性结膜炎（也称包涵体性脓漏眼），其分泌物中含大量衣原体。病变类似沙眼，但不出现角膜血管翳，不形成瘢痕，一般经数周或数月痊愈。

3. 泌尿生殖道感染　经性接触传播引起的非淋菌性泌尿生殖道感染，其中有50%～60%系沙眼衣原体所致。通常引起男性尿道炎、前列腺炎；女性尿道炎、宫颈炎、输卵管炎、盆腔炎等。

三、微生物学检查

1. 直接镜检　取眼结膜刮片或局部分泌物标本直接涂片，吉姆萨染色后镜检。

2. 分离培养　标本可接种鸡胚卵黄囊，也可采用细胞培养。

3. 其他方法　免疫荧光法、ELISA法、PCR等核酸扩增技术检测也已得到广泛应用。

第四节　溶脲脲原体

溶脲脲原体属支原体科，现已被列为性传播疾病的病原体，是引起性传播疾病的病原体

之一。主要通过性接触传播或母婴传播。该病原体多寄生于男性的尿道和女性的阴道，主要引起男性的尿道炎、前列腺炎、附睾炎和女性的阴道炎、宫颈炎等。在非淋球菌性尿道炎中，溶脲脲原体感染占第二位。溶脲脲原体感染可导致早产、死产、胎儿先天畸形及不育症。

溶脲脲原体的致病机制目前尚不十分清楚，可能是通过其产生的侵袭性酶和毒性产物而致病。

溶脲脲原体的治疗常用环丙沙星、氧氟沙星、红霉素等，但对青霉素不敏感。



讨论与思考

1. 简述梅毒螺旋体的致病性、免疫性及微生物学检查方法。
2. 沙眼衣原体所致的疾病主要有哪些？

（杨荣跃　胡英会）

第二十四章 动物源性细菌

【学习要点】 常见动物源性细菌的种类；钩端螺旋体、鼠疫耶尔森菌、炭疽芽胞杆菌的主要生物学特性、感染途径、所致疾病和防治原则；立克次体的共同特点、立克次体 、布鲁菌属致病性、所致疾病和防治原则。

以动物作为传染源，能引起动物和人类发生人兽共患疾病的病原菌称为动物源性细菌。动物源性细菌常以家畜和野生动物作为储存宿主，人类通过接触被感染动物、污染物或媒介昆虫的叮咬而感染。

第一节 钩端螺旋体

钩端螺旋体（Leptospia）简称钩体，种类较多。包括致病性钩端螺旋体和非致病性钩端螺旋体。本病是自然疫源性疾病，地理分布广泛，我国绝大多数地区都有不同程度的流行，严重危害人类健康，被列为我国重点防治的传染病之一。

一、生物学特性

（一）形态与染色

钩端螺旋体大小为（6～20）μm×（0.1～0.2）μm，具有细密而规则的螺，菌体一端或两端弯曲呈钩状，常为C形、S形等，运动活泼。暗视野显微镜下观察可见菌体似一串发亮细小的珍珠颗粒（图24－1）。革兰阴性，但不易着色。常用镀银染色法，钩体染成棕褐色。



图24－1 钩端螺旋体
（暗视野显微镜观察）

（二）培养特性

钩端螺旋体是可人工培养的螺旋体，但营养要求较复杂，常用含10%兔血清的柯索夫（Korthof）培养基，血清能促进钩体的生长并能中和其代谢过程中产生的毒性物质。钩体为需氧菌，最适温度为28～30℃，pH值为7.2～7.3。生长缓慢，培养1～2周后，液体培养基呈现半透明云雾状生长。固体培养基上可形成透明、不规则、直径小于2 mm的扁平菌落。

（三）抵抗力

钩体对理化因素的抵抗力较其他致病性螺旋体强，在水或潮湿的土壤中可存活数周至数月，这对钩体的传播有重要意义。常用消毒剂如10 g/L的漂白粉10～30 min、1:1 000稀释

的各种酸类（盐酸、甲酸或硫酸）15 min 即被杀死。对青霉素敏感。

二、致病性与免疫性

（一）致病物质

1. 内毒素样物质　有些钩体产生的脂多糖类物质，有革兰阴性菌内毒素的作用，可引起发热，组织炎症和坏死。但其化学结构与细菌脂多糖有所差异。

2. 溶血素　对氧稳定，不耐热，有类似磷脂酶 C 的作用，可溶解红细胞膜。

3. 细胞毒因子　注入小白鼠脑内 1 ~2 h 后可引起肌肉痉挛，呼吸困难，最后死亡。

（二）所致疾病

钩体病在野生动物和家畜中广泛流行。动物感染后多不发病，但钩体可在肾小管中生长繁殖，从尿中排出。鼠和猪是钩体主要的传染源和储存宿主。被染猪和鼠的尿液污染水和土壤，人接触疫水或疫土，钩体能穿过正常或破损的皮肤和黏膜，侵入人体，在局部繁殖，约经 1 ~2 周的潜伏期，进入血流大量繁殖，引起早期钩体败血症，出现发热、恶寒、全身酸痛、头痛、结膜充血、腓肠肌剧痛、淋巴结肿大等症状。随后，钩体可侵入肝、脾、肾、肺、心、淋巴结和中枢神经系统等。由于侵入钩体的菌型、毒力和数量不同，以及机体免疫力强弱不同，临床常见下列类型：①流感伤寒型：临床表现类似流感，但症状较轻，一般内脏损害较少。②黄疸出血型：主要表现为发热、恶寒、头痛、出血、黄疸等症状。③肺出血型：有出血性肺炎症状，如咳嗽、咯血、胸闷、发绀等。此外，尚有脑膜脑炎型、肾衰竭型、胃肠炎型等症状。

（三）免疫性

发病 1 ~2 周后血中出现特异性抗体，通过调理、激活补体等作用溶解或杀伤钩体，使血液与大多数组织器官内的钩体被逐渐清除，但对肾脏内钩体影响较小，故尿中钩体排出可延续数周甚至数年。病后或隐性感染均可对同型钩体产生牢固的体液免疫。

三、微生物学检查

（一）病原学检查

发病 10 d 内取血液，2 周以后可取尿液，有脑膜炎症状者取脑脊液进行下列检查：

1. 直接镜检　将标本离心集菌后，用暗视野显微镜检查或镀银染色后镜检。

2. 分离培养　将标本接种柯索夫（Korthof）培养基，28 ~30 ℃培养 2 ~3 周后，用暗视野显微镜检查有无钩体，如有钩体生长，则用血清学方法鉴定其群和型。

3. 动物试验　将标本接种于幼龄豚鼠或地鼠的腹腔内，每日测量体温，观察是否发病。动物死亡后解剖病检。

（二）血清学检查

一般在病初及发病后 3 ~4 周各采血一次进行检查。

1. 暗视野显微镜检查　用标准菌株或当地常见菌株的活钩体培养物作为型特异性抗原，分别与患者不同稀释倍数的血清混合，37 ℃孵育 2 h 后用暗视野显微镜检查。若见钩体凝集成团，血清效价在 1∶300 以上或晚期血清效价比早期血清效价增长 4 倍以上具有诊断意义。

2. 间接凝集试验　将钩体的可溶性抗原吸附于药用炭、绵羊红细胞或胶乳颗粒上，然后与患者血清做玻片凝集试验。

四、防治原则

做好防鼠、灭鼠工作，加强家畜的管理。保护水源，避免或减少与污染的水和土壤接触。对易感人群进行灭活的多价死疫苗接种。近年来我国研制的钩体外膜疫苗，人体接种后，获得较满意效果。

钩体治疗首选青霉素，也可用庆大霉素、强力霉素等。

第二节　鼠疫耶尔森菌

鼠疫耶尔森菌（Y. pestis）俗称鼠疫杆菌，是鼠疫的病原菌。鼠疫是一种自然疫源性烈性传染病。人类鼠疫耶尔森菌主要通过带菌的鼠蚤叮咬传播给人。

一、生物学性状

（一）形态染色

菌体为两端钝圆，两极浓染的卵圆形短小杆菌（图 24－2）。革兰阴性。在陈旧培养物或含 3% NaCl 培养基上呈明显的多形性，如球形、球杆形、哑铃状等。有荚膜，无芽胞、无鞭毛。



图 24－2　鼠疫耶尔森菌（两极浓染）

（二）培养特性

为兼性厌氧菌，生长温度为 27～30 ℃，pH 值为 6.9～7.2，普通培养基上可生长，血液琼脂平板上生长良好，培养 48 h 后形成细小、黏稠的粗糙形菌落。在肉汤培养基中经 48 h 培养，肉汤表面形成菌膜，稍加摇动后菌膜呈“钟乳石”状下沉，此特征有助于对本菌的鉴别。

（三）抗原构造与分形

鼠疫耶尔森菌的抗原结构复杂，与毒性有关的抗原主要有四种：①F1 抗原：是鼠疫耶尔森菌的荚膜抗原，有较强的抗原性和特异性，其相应抗体有抗感染作用。②V/W 抗原：为可溶性蛋白质及脂蛋白，分别位于细胞质和菌体表面，具有抗吞噬作用。③鼠毒素（nurine toxin，NT）：为外毒素，不耐热、抗原性强，经甲醛处理可制成类毒素。④内毒素：与肠道杆菌内毒素的性质相似，可引起机体发热、休克和 DIC 等。

（四）抵抗力

对理化因素抵抗力较弱。湿热 100 ℃1 min，10 g/ L 石炭酸 20 min 内可将其痰中的菌体杀死。在自然环境的痰液中能存活 36 d，在蚤粪和土壤中可存活 1 年左右。

二、致病性与免疫性

（一）致病物质

鼠疫耶尔森菌的致病物质与 F1 抗原、V/W 抗原、鼠毒素和内毒素有关。

（二）所致疾病

鼠疫耶尔森菌主要寄生在鼠类和其他啮齿类动物体内，蚤是主要的传播媒介，通过鼠蚤在鼠间传播，当大批病鼠死亡后，失去宿主的鼠蚤转向人群，引起人类鼠疫。人患鼠疫后，

可通过人蚤叮咬或通过呼吸道传播引起人群间鼠疫的流行。

临床常见鼠疫有：①腺鼠疫：以急性淋巴结炎为特点，鼠耶尔森菌自皮肤侵入后到达局部淋巴结，引起淋巴结的肿胀、化脓和坏死。这是最常见的腺鼠疫，好发于腹股沟、腋下及颈部。②肺鼠疫：通过呼吸道感染，常因缺氧、休克、心力衰竭等于2~3 d内死亡，死前患者皮肤因高度发绀而呈紫黑色，故有“黑死病”之称。③败血症型鼠疫：重症腺鼠疫和肺鼠疫患者的细菌可侵入血流，导致败血症型鼠疫，常伴有内脏组织广泛坏死，死亡率很高。

（三）免疫性

病后可获得持久免疫力。

三、微生物学检查

严格执行烈性传染病管理规则，由专门人员在特殊实验室内进行检测，按不同病型采取不同的标本，如淋巴结穿刺液、痰液、血液等。①直接镜检：分别做革兰染色或美蓝染色直接镜检。②分离培养：将标本接种于血液琼脂平板等，28~30 ℃培养，48 h后观察菌落特征，取可疑菌落进行涂片镜检、血清凝集试验等进一步鉴定。也可用血清学试验检测患者体内有无鼠疫耶尔森菌抗体或抗原。

四、防治原则

灭鼠、灭蚤，切断鼠疫传播环节，对鼠疫患者进行严格隔离，并立即以紧急疫情向卫生防疫机构报告。要加强国境、海关检疫，严防传入。在流行地区接种鼠疫活疫苗，增强人群免疫力。

常用的抗生素有链霉素、四环素、磺胺类药物等。

第三节　立克次体

立克次体是1909年美国病理学家立克次（Howard Taylor Ricketts，1871—1910）在研究落矶山斑点热和鼠型斑疹伤寒时首先发现的。后因感染斑疹伤寒而牺牲，为纪念这位年轻的科学家，将该类病原体以其姓氏命名，称为立克次体（rickettsia）。

立克次体是一类严格细胞内寄生的原核细胞型微生物。在我国发现的主要致病性立克次体有普氏立克次体、莫氏立克次体、恙虫病立克次体等。

立克次体的共同特点是：①多数是自然疫源性疾病。②以节肢动物为传播媒介或为贮存宿主。③大小介于细菌与病毒之间。④专性活细胞内寄生，有细胞壁，以二分裂方式进行繁殖。⑤菌体内含有DNA和RNA两类核酸。⑥对多种抗生素敏感。

一、生物学性状

（一）形态与结构

大小为（0.8~2.0）μm×（0.3~0.6）μm，呈多形性，以短杆状为主，革兰阴性，但不易着色。用吉姆萨法染色，菌体染成紫色或蓝色。大多数立克次体的结构及化学组成与革兰阴性菌相似。部分立克次体表面有微荚膜样黏液层，有黏附宿主细胞和抗吞噬作用。

（二）培养特性与生化反应

专性活细胞内寄生，以二分裂方式繁殖，繁殖一代需9~10 h，最适温度为32~35 ℃。

常用的培养方法主要有：鸡胚卵黄囊接种、细胞培养和动物（小鼠、大鼠和家兔）接种。

（三）抗原结构

立克次体抗原包括：①群特异性抗原：为可溶性抗原，主要成分是脂多糖，耐热。②种特异性抗原：为细胞壁外膜蛋白组成，不耐热。立克次体与普通变形杆菌 X_{19}、X_2、X_K 菌株的菌体有共同抗原，因此可用这些菌株的 O 抗原，即 OX_{19}、OX_2、OX_K 代替立克次体抗原，检测患者血清中相应抗体，用于立克次体病的辅助诊断。这种交叉凝集试验被称为外斐反应（Wiel－Felixreaction）。

（四）抵抗力

大多数立克次体对理化因素抵抗力较弱，湿热 56 ℃30 min 即失去活性，5 g/ L 石炭酸或 75% 乙醇数分钟即被杀死，但耐寒、耐干燥，如在节肢动物干燥的粪便中可存活 1 年左右。对氯霉素、强力霉素、红霉素等抗生素敏感，磺胺类药物可刺激立克次体的生长繁殖。

二、致病性与免疫性

（一）致病性

主要的致病物质是脂多糖和磷脂酶 A。立克次体主要通过人虱、蚤、蜱或螨等节肢动物的叮咬而传播。先在局部小血管内皮细胞生长繁殖，引起局部血管病变，然后进入血流引起第一次菌血症，后经血流进入全身脏器的小血管内皮细胞中生长繁殖，大量立克次体再次释放入血，导致第二次立克次体血症。临床表现为发热、皮疹、实质器官损害及毒血症，严重时可导致微循环障碍、DIC 等。

（二）免疫性

病后可产生体液免疫和细胞免疫。立克次体为细胞内寄生的病原体，故以细胞免疫为主。细胞免疫产生的细胞因子有激活、增强吞噬细胞，杀灭细胞内立克次体的作用。

三、主要病原性立克次体及所致疾病

（一）普氏立克次体

普氏立克次体（P. prowazekii）是流行性斑疹伤寒的病原体。患者是唯一的传染源，体虱是主要传播媒介，故称虱型斑疹伤寒，传播方式为虱－人－虱（图 24－3）。当受感染的虱叮咬人体时，常排粪于皮肤上，粪中的立克次体从抓破的伤口进入人体。此外，干燥的虱粪尘埃也可经口、鼻、眼结膜进入人体而致病。潜伏期为 2 周左右。主要症状为高热、头痛、皮疹，可伴有神经系统、心血管系统或其他脏器的广泛性损害。普氏立克次体严格细胞内寄生，故抗感染免疫以细胞免疫为主。病后可获持久免疫，与莫氏立克次体的感染有交叉免疫。



图 24－3 流行性斑疹伤寒的传播方式

（二）莫氏立克次体

莫氏立克次体（R. mooseri）是地方性（或鼠型）斑疹伤寒的病原体，又称斑疹伤寒立克次体。鼠是主要的储存宿主，传播媒介主要是鼠蚤或鼠虱。鼠间流行通过鼠蚤和鼠虱传播。鼠蚤叮咬人时将立克次体传染给人，人与人之间流行则可通过人虱传播（图 24－4）。受染鼠蚤粪中的立克次体经破损皮肤或干燥的蚤粪尘埃，经口、鼻、眼结膜等进入人体而致病。该病的症状和体征与流行性斑疹伤寒相似，但发病缓慢，病情较轻，有发热、头疼、皮

疹等，很少累及中枢神经系统及心脏。病后可获持久免疫，与普氏立克次体的感染有交叉免疫。

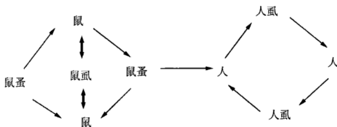


图 24-4 地方性斑疹伤寒的传播方式

(三) 恙虫病立克次体

恙虫病立克次体（R. tsutsugamushi）亦称东方立克次体（R. orientalis）是恙虫病的病原体。立克次体寄生在恙螨体内，并可经卵传代。在恙螨的生活史中幼虫要吸取一次动物或人的组织液才能发育成稚虫。恙螨是恙虫病立克次体的寄生宿主、贮存宿主，也是传播媒介。恙虫病是一种自然疫源性疾病，主要流行于啮齿类动物。鼠类感染后多无症状，但体内可长期保存病原体，故是恙虫病的主要传染源。人被受染恙螨叮咬后，立克次体进入人体，经7～10 d 的潜伏期后突然发病，被叮咬处先出现红斑样皮疹，发展成水疱后破裂，形成溃疡，周围有红润，上覆黑色焦痂，为恙虫病特征之一。全身症状有高热、剧烈的头痛、耳聋等。病后免疫力持久。

(四) 伯内特科克斯体

伯内特科克斯体亦称 Q 热立克次体，是引起 Q 热的病原体。病原体在蜱体内长期存活，并可经卵传代。蜱既是动物间的传播媒介，又是寄生宿主和储存宿主。受染蜱粪中含大量病原体。蜱叮咬野生啮齿类动物和家畜，使其感染成为中间储存宿主，家畜感染后多无症状，但可通过尿液、乳汁、粪便排出体外，人类主要通过接触感染动物的乳汁、尿、粪便等经消化道或呼吸道传染。临床症状主要有高热、头痛、腰痛及腓肠肌痛等，部分患者可并发心包炎或心内膜炎。病后可获一定程度免疫力。

四、微生物学检查

(一) 标本采集与分离培养

可取患者血液、血块或其他组织悬液接种于雄性豚鼠或小白鼠这些敏感动物的腹腔，观察其发病状况，取材染色镜检或用免疫荧光试验等加以鉴定。立克次体特别容易引起实验室感染，故必须严格遵守操作规程，注意防止感染事故的发生。

(二) 血清学试验

1. 非特异性外斐反应 是立克次体病常用的血清学检测方法。血清凝集效价在1∶160以上或恢复期比急性期效价增高 4 倍以上者有诊断意义。

2. 特异性血清学试验 可用补体结合试验、ELISA 法或免疫荧光技术，检测血清中特异性抗体。

五、防治原则

控制和消灭中间宿主、储存宿主及媒介节肢动物，如灭虱、灭蚤、灭鼠、灭螨，改善环

境并做好个人防护及个人卫生等。特异性预防主要为接种疫苗；治疗常用的药物有氯霉素、四环素等。

第四节　其他细菌

一、炭疽芽胞杆菌

炭疽芽胞杆菌（B. anthracis）俗称炭疽杆菌，是引起动物和人类炭疽病的病原菌。

（一）形态染色

炭疽杆菌是病原菌中最大的革兰阳性粗大、杆状细菌，大小为（5～10）μm ×（1～3）μm，两端平切。新鲜标本分离时常单个或呈短链状，经培养后常呈长链状排列，形如竹节，在机体内或含血清的培养基中可形成荚膜，无鞭毛。在温度适宜和氧气充足的外界环境中易形成芽胞，芽胞呈椭圆形，位于菌体中央。

（二）培养特性

需氧或兼性厌氧。最适生长温度为30～35 ℃，pH 值为7.0～7.4，普通琼脂平板上培养24 h，形成灰白色大而扁平的粗糙型菌落，血琼脂平板上培养后不溶血，肉汤培养基中由于能形成长链而呈絮状沉淀生长。有毒株在碳酸氢钠琼脂平板上，置于5% CO_2 环境中培养48 h可产生荚膜，形成有光泽的黏液型菌落。

（三）抗原结构

炭疽杆菌有三种抗原。①荚膜抗原：由D－谷氨酸多肽组成，具有抗吞噬作用。②菌体多糖抗原：由D－葡糖胺和D－半乳糖组成，与毒力无关。该抗原耐热、耐腐败，在腐败的动物脏器和皮毛中长时间煮沸，仍可与相应抗体发生特异性结合而出现沉淀反应，称为阿斯科利（Ascoli）试验。③炭疽毒素：具有抗吞噬作用和免疫原性。

（四）抵抗力

炭疽杆菌的芽胞抵抗力强。在干燥的环境中能存活20余年。牧场一旦被芽胞污染，其传染性可保持20～30年。高压蒸气灭菌121 ℃ 15 min可破坏芽胞。芽胞对化学消毒剂的抵抗力很强，20%漂白粉需浸泡48 h，5%石炭酸溶液中需5 d才可杀死芽胞，但对碘及氧化剂敏感。1∶2 500的碘液、0.5%过氧乙酸10 min即可杀灭。对青霉素等多种抗生素敏感。

（五）致病物质

主要的致病物质是荚膜和炭疽毒素。荚膜具有抗吞噬作用。炭疽毒素由水肿因子、保护性抗原和致死因子三种成分构成。炭疽毒素主要损害微血管的内皮细胞，使管壁通透性增加，有效血容量减少，致微循环灌注量不足，易发生DIC和感染性休克而导致死亡。

（六）所致疾病

炭疽杆菌可通过皮肤、呼吸道、胃肠道侵入机体而感染，临床类型有三种：①皮肤炭疽：最多见，炭疽杆菌经皮肤损伤处侵入机体，初在局部形成小疖、继而形成水疱、脓疱，最后中心形成黑色坏死焦痂，故名炭疽。患者常伴有高热、寒战等全身症状，如不及时治疗可发展成为败血症而死亡。②肺炭疽：因吸入炭疽杆菌芽胞所致，出现肺炎，表现为高热、呼吸困难、胸痛及全身中毒症状，病情危重，死亡率高。③肠炭疽：通过食入未煮熟的病畜肉而感染。起病急骤，以全身中毒症状为主，伴有呕吐，粪便带血、腹胀、腹痛等，2～3 d内可发展为毒血症而死亡。

（七）免疫性

病后机体可产生特异性抗体，使其获得持久免疫力，再次感染者甚少。

（八）微生物学检查

根据炭疽的不同类型，分别采取渗出液、脓液、痰、粪便及血液等标本。必要时可割取耳尖或舌尖组织送检。

将标本直接涂片，革兰染色，镜检若发现带有荚膜的典型竹节状，革兰阳性粗大杆菌，可做出初步诊断。也可将标本接种于普通琼脂平板、血琼脂平板或碳酸氢钠平板上分离培养，根据菌落特征，挑取可疑菌落进一步做青霉素串珠试验进行鉴定。串珠试验的原理是炭疽杆菌在含有0.05～0.5 u/mL 青霉素的琼脂平板上，培养24 h 菌体呈圆球形，形状如串珠。必要时可做炭疽杆菌噬菌体裂解试验进行鉴定。

（九）防治原则

加强家畜的管理，病畜的尸体必须焚毁或深埋于2 m 以下。在流行地区要对易感人群（如牧民、屠宰工人、皮毛工人等）和易感家畜，进行炭疽杆菌减毒活菌苗的预防接种。治疗炭疽可选用青霉素、强力霉素等。

二、布鲁菌属

布鲁菌属（B. rucella）是一类人兽共患传染病的病原菌。目前已发现有6个生物种，我国流行的主要有羊布鲁菌（B. melitensis）、牛布鲁菌（B. abortus）和猪布鲁菌（B. suis）等，分别引起羊布鲁菌病、牛布鲁菌病和猪布鲁菌病，尤以羊布鲁菌病最常见。

（一）形态染色

布鲁菌为革兰阴性短小杆菌，大小为（0.5～1.5）μm×（0.4～0.8）μm，无鞭毛、无芽胞、光滑型菌株有微荚膜。

（二）培养特性

布鲁菌专性需氧，营养要求较高。初次分离培养时需加5%～10% CO_2。生长缓慢，最适生长温度为37 ℃，pH 值为6.6～6.8。肝浸液琼脂平板上，37 ℃培养48 h 长出透明、无色、光滑形小菌落，在血琼脂平板上无溶血现象。大多数布鲁菌能分解尿素和产生 H_2S。

（三）抗原构造与分型

布鲁菌含有 A 抗原（牛布鲁菌抗原）和 M 抗原（羊布鲁菌抗原），不同布鲁菌两种抗原物质含量不同，羊布鲁菌 A∶M 为1∶20；牛布鲁菌 A∶M 为20∶1；猪布鲁菌 A∶M 为2∶1。检测 A 抗原和 M 抗原有助于菌种的鉴别。

（四）抵抗力

对日光、热、常用消毒剂等敏感。日光照射20 min，湿热60 ℃ 10～20 min 可被杀死，对常用消毒剂敏感，如用3%来苏溶液作用数分钟即被杀死。但在外界环境中的抵抗力较强，在土壤、皮毛和乳制品中可生存数周至数月。

（五）致病物质

主要的致病物质是内毒素，荚膜与侵袭性酶（透明质酸酶和过氧化氢酶等）能增强该菌的侵袭力。

（六）所致疾病与免疫性

布鲁菌感染家畜后，可引起母畜流产，病畜还可表现为睾丸炎、乳腺炎、子宫炎等。人类感染主要通过接触病畜及其分泌物或被污染的畜产品，细菌经皮肤黏膜、消化道或呼吸道

等多种途径侵入人体。

布鲁菌侵入人体后，经1～6周的潜伏期，细菌被吞噬细胞吞噬，由于本菌具有荚膜，能抵抗吞噬细胞裂解，成为胞内寄生菌。并经淋巴管到达局部淋巴结生长繁殖形成感染灶。当布鲁菌在淋巴结中繁殖到一定数量后，突破淋巴结屏障，侵入血流。患者出现发热等菌血症症状。布鲁菌随血流侵入肝、脾、淋巴结及骨髓等处，形成新的感染灶。血液中的布鲁菌逐渐消失，体温也逐渐正常。细菌在新感染灶内繁殖到一定数量时，再次进入血流，反复出现菌血症，体温重新升高。由于患者出现不规则的波浪热型，故临床上称为波浪热。因布鲁菌为胞内寄生菌，抗菌药物及抗体等不易进入细胞内，因此易转为慢性，在全身各处引起迁徙性病变，伴随发热、关节疼等症状。体征有肝脾大等。

布鲁菌感染后，以细胞免疫为主。血液中的抗体可发挥免疫调理作用。

（七）微生物学检查

急性期取血，慢性期取骨髓。将标本接种于双相肝浸液培养基，置37 ℃，5%～10% CO_2环境中培养，阳性培养物可在4～7 d长出菌落，依据菌落特点、涂片检查、H_2S产生能力、血清凝集试验等，确定是否为布鲁菌。若30 d仍无菌生长，可报告为阴性。

血清学试验，多于发病1周后取血，将血清倍比稀释做玻片凝集试验，1∶160有诊断意义，亦可做试管凝集试验。对慢性患者可做补体结合试验或布鲁菌素试验。

（八）防治原则

防治原则是控制和消灭畜间布鲁菌病的流行，切断传播途径。预防接种以畜群为主。疫区人群及牧场、屠宰场工作人员、兽医等也应接种减毒活疫苗，有效期为1年左右。急性期患者以抗生素治疗为主，慢性期患者可用特异性菌苗进行脱敏治疗。



讨论与思考

1. 说出动物源性细菌的传播特点、常见动物源性细菌的种类。
2. 简述钩端螺旋体、炭疽芽胞杆菌、布鲁菌属的致病性、致病特点及所致疾病。
3. 立克次体有何共同特点？我国发现的主要致病性立克次体有哪些？
4. 简述鼠疫耶尔森菌、立克次体的感染途径、所致疾病和防治原则。

（杨增茹）

第二十五章　真　菌

【学习要点】 **真菌的形态结构、培养特性、菌落特征等主要生物学性状；常见浅部感染真菌和深部感染真菌的种类、生物学性状、致病特点、所致疾病和防治原则。**

真菌（fungus）是一类具有典型细胞核和完整的细胞壁，无根、茎、叶，不含叶绿素的真核细胞型微生物。真菌在自然界分布广泛且种类繁多、数量较大，有十余万种之多。其中绝大多数对人类无害，甚至有益，如发酵、酿酒、生产抗生素及酶类等。许多真菌如蘑菇、银耳、木耳还可食用。有的真菌本身可以入药用于治疗疾病，如中药马勃、茯苓、冬虫夏草等。引起人类疾病的真菌有300多种，主要包括病原性真菌、条件病原性真菌、产毒性真菌及致癌性真菌等。近年来，由于广谱抗生素的大量应用，免疫抑制剂、抗肿瘤药物的应用，介入性诊疗技术、器官移植技术的开展，以及糖尿病、艾滋病感染人群的增加，真菌感染尤其是条件病原性真菌感染已引起医学界的高度重视。

第一节　概　述

一、生物学性状

（一）形态与结构

真菌形态多样，小者必须用显微镜放大以后才能看到，如新生隐球菌和白假丝酵母菌，大者有肉眼可见的蘑菇、木耳、灵芝等。与细菌相比，真菌的大小、结构和化学组成也存在着很大差异。病原性真菌比细菌大几倍至几十倍，真菌细胞壁主要有多糖和蛋白质组成，不含肽聚糖，故对青霉素和头孢菌素类不敏感。真菌的细胞壁一般由四层不同结构组成，从外至内依次是糖苷类、糖蛋白、蛋白质、几丁质的微原纤维。

真菌按形态结构的不同分为单细胞真菌和多细胞真菌两大类。

1. 单细胞真菌　本身即为一个菌体，呈圆形或卵圆形，常见于酵母菌或类酵母菌，对人致病的主要有新生隐球菌和白假丝酵母菌，这类真菌以出芽方式繁殖。

2. 多细胞真菌　又称霉菌（mold）。有菌丝和孢子组成。

（1）菌丝（hypha）：真菌的孢子生出嫩芽，称为芽管，芽管逐渐延长呈丝状，称为菌丝。菌丝可长出许多分枝并交织成团，称菌丝体。伸入到培养基内的菌丝称为营养菌丝；露出于培养基表面向上生长，暴露于空气中的菌丝称为气中菌丝；能产生孢子的气中菌丝称为生殖菌丝。菌丝又分为有隔菌丝与无隔菌丝，绝大部分病原性丝状真菌为有隔菌丝。不同真菌其菌丝的形态各异，故菌丝的形态有助于真菌种类的鉴别（图25－1）。

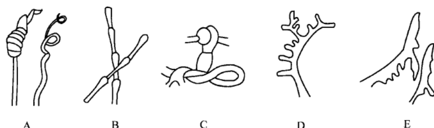


图25－1 真菌菌丝形态

（2）孢子（spore）：孢子是真菌的繁殖结构，一条菌丝可长出多个孢子。孢子在适宜条件下又可发芽，发育成菌丝。真菌的孢子分有性孢子和无性孢子两种：①有性孢子：是由同一菌体或不同菌体上的两个细胞融合形成的孢子，有接合孢子、子囊孢子及担子孢子，有性孢子大多为非病原性真菌所具有。②无性孢子：是由菌丝细胞直接分化或出芽形成。病原性真菌大多形成无性孢子。无性孢子大体可分为分生孢子（大分生孢子、小分生孢子）、叶状孢子（芽生孢子、关节孢子、厚膜孢子）、孢子囊孢子三种（图25－2）。孢子是真菌鉴定和分类的主要依据。

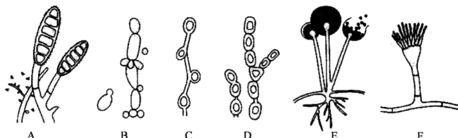


图25－2 真菌无性孢子的形态

（二）培养特性和繁殖

真菌营养要求不高，在普通培养基上可生长，常用沙保弱培养基进行培养。最适pH值为4.0～6.0，合适温度为22～28℃，但某些深部感染的真菌其最适温度为37℃。培养时需要充足的氧气和湿度。除少数酵母菌以二分裂方式繁殖外，多数真菌以产生孢子、出芽、形成菌丝及菌丝分枝和断裂等方式繁殖。真菌的生命力极强，但多数病原性真菌生长缓慢，特别是皮肤癣菌，需培养1～4周才能形成典型菌落，故在培养基中可加入一定量的抗生素，抑制杂菌生长。真菌的菌落分为如下两大类。

1. 酵母型菌落 是单细胞真菌形成的菌落，形态与一般细菌菌落相似但较大，表面光滑、湿润、柔软而致密、边缘整齐。培养物镜下可见有卵圆形单细胞性芽生孢子，无菌丝，如新生隐球菌。有些单细胞真菌如白假丝酵母菌菌落的外观上和酵母型菌落相似，但显微镜下可看到假菌丝，称类酵母型菌落。

2. 丝状型菌落 由多细胞菌丝体所组成，由于菌丝一部分向空中生长，从而使菌落呈絮状、绒毛状或粉末状，并在正背面呈现不同的颜色。常作为鉴别真菌的重要依据。

（三）变异性与抵抗力

真菌易发生变异，人工培养基多次传代或培养过久，均可出现形态、结构、菌落性状甚至毒力的改变。

真菌对干燥、日光、紫外线及一般消毒剂有较强抵抗力，但对热的抵抗力较差，60 ℃ 1 h可杀死菌丝和孢子。对1%石炭酸、2.5%碘酊、1%升汞及10%甲醛等较敏感。对常用的抗生素不敏感，制霉菌素、两性霉素 B、酮康唑、咪康唑等对多种真菌有抑制作用。

二、致病性与免疫性

（一）致病性

不同真菌可通过不同的形式致病，归纳起来主要有以下几种：

1. 病原性真菌感染　主要为外源性感染，如皮肤癣菌（dermatophytes）是引起浅部真菌病最常见的病原性真菌，多因接触患者或患病的哺乳动物及污染物而感染。深部真菌感染多为内源性感染，即当机体免疫功能低下或菌群失调时可继发真菌感染，如白假丝酵母菌、曲霉、毛霉等引起的感染。

2. 真菌超敏反应性疾病　有些真菌如青霉菌、着色真菌、镰刀菌等对机体无致病作用，但其孢子或代谢产物可作为变应原引起超敏反应，如过敏性鼻炎、支气管哮喘、过敏性肺泡炎、荨麻疹等。

3. 真菌毒素中毒与致癌　真菌毒素是由生长在农作物、食物或饲料上的真菌在代谢过程中产生的有毒物质，人食入后引起急性或慢性中毒，毒素可损伤肝、肾、神经组织及造血系统等。近年来发现一些真菌产物与肿瘤有关，如黄曲霉所产生的黄曲霉毒素具有致癌作用。还有一些曲霉也可以产生类似黄曲霉毒素的致癌物质，如黑曲霉、棒状曲霉、红曲霉等。

（二）免疫性

1. 非特异性免疫　皮肤黏膜的屏障作用、正常菌群的生物拮抗力等，对防止真菌感染起着重要的非特异性免疫作用。当皮肤黏膜发生破损、腺体分泌不足，菌群失调时均容易引起真菌感染，如儿童因头皮脂肪酸的分泌量少，故易患头癣、成人因手和足汗较多可促进真菌的生长易引起手足癣。

2. 特异性免疫　特异性抗体可阻止真菌转为菌丝相，故可促进吞噬细胞的吞噬能力，并可抑止真菌吸附于体表，如白假丝酵母菌（白色念珠菌）sIgA 抗体可与其菌体表面的甘露聚糖复合体结合阻止其吸附。但一般真菌感染的恢复主要靠细胞免疫。真菌抗原可刺激机体产生特异性的淋巴细胞，使其发挥细胞免疫作用，如 Th1 细胞释放的 IFN－γ 和 IL－2 等细胞因子可激活巨噬细胞、NK 细胞，以加强对真菌的杀伤。

三、微生物学检查

（一）标本采集

根据真菌感染的部位不同，采集不同的标本，以提高其感染的诊断率。浅部真菌感染可用75%的乙醇消毒局部后取病变部位指（趾）甲屑、鳞屑、毛发等标本；深部真菌感染可取痰、脑脊液、局部坏死组织等。

（二）形态学检查

1. 直接镜检　直接镜检分不染色标本和染色标本两种。不染色标本是将标本置于载玻片上，加封固液一滴，覆盖盖玻片，若为皮屑或毛发标本，可稍加温，压紧盖玻片以驱除气泡，并吸取周围溢液，镜检观察有无菌丝或孢子。封固液能使菌丝、孢子结构显示更清晰。根据所采标本的不同，选取不同的封固液。如皮屑、甲屑用10% KOH 溶液，毛发可用20% KOH 溶液；新生隐球菌则用优质墨汁；脓汁、尿液、粪便等标本则可用生理盐水。染色标

本常用的染色方法有革兰染色、乳酸酚棉蓝染色等。

2. 分离培养 根据真菌种类的不同、培养目的不同，选用不同的培养基。如沙保弱培养基、放线菌酮-氯霉素琼脂、玉米粉聚山梨醇-80琼脂等培养基。常用的培养方法有平皿培养、大试管培养和小培养。

（三）血清学检查

血清学检查可作为真菌感染的辅助诊断，如用ELISA法、胶乳凝集试验，检测患者血清中白假丝酵母菌细胞壁甘露聚糖；用胶乳凝集试验检测患者血清及脑脊液中的新型隐球菌荚膜抗原等。

四、防治原则

目前对真菌的感染尚无特异性预防措施。皮肤癣菌感染的预防原则主要是注意清洁卫生，避免直接或间接与患者接触、保持鞋袜干燥，防止皮肤癣菌孳生，预防足癣。局部治疗可选用抗真菌的癣药水或药膏，如0.5%碘附、复方硫酸铜溶液、复方达可宁软膏等治疗浅部真菌感染。防治深部真菌感染，首先要提高机体正常防御能力，去除诱发因素，如临床要合理选用抗生素，减少二重感染；在侵入性诊疗过程中要严格无菌操作，防止医源性感染；对应用免疫抑制剂、肿瘤及糖尿病、年老体弱的患者，更应该注意防止内源性感染。两性霉素B、酮康唑、克霉唑等药物对多种真菌有抑制作用。

第二节　常见病原性真菌

病原性真菌按其侵犯的部位和临床表现不同，可分为浅部真菌感染和深部真菌感染。

一、浅部感染真菌

（一）皮肤癣菌

皮肤癣菌（dermatophyters）是引起浅部真菌病最常见的病原菌，多因接触患者或患病的哺乳动物、污染物而感染。皮肤癣菌具有嗜角质蛋白的特性，侵犯部位仅限于角化的表皮、毛发和指（趾）甲引起各种癣症。其致病机制主要是由于皮肤癣真菌在组织中顽强增殖及其代谢产物刺激产生的病理反应。

皮肤癣菌分毛癣菌、表皮癣菌和小孢子癣菌三个属（表25-1）。

表25-1　皮肤癣菌的种类及侵犯的部位

皮肤癣菌属	菌种数	侵犯部位		
		皮肤	毛发	指（趾）甲
表皮癣菌属	1	+	-	+
毛癣菌属	20	+	+	+
小孢子癣菌属	15	+	+	-

注：+指侵犯；-指不侵犯。

1. 表皮癣菌属 对人致病的只有絮状表皮癣菌一个菌种。可侵犯人表皮、指（趾）甲，但不侵犯毛发。临床上可致体癣、足癣、手癣、股癣和甲癣等。表皮癣菌不产生小分生孢

子。其产生的大分生孢子呈棍棒状，壁薄，由3~5个细胞组成，菌丝较细、有分隔，间或可见球拍状、结节状及螺旋状菌丝。本菌在沙保弱培养基上，室温或28℃生长较快，菌落开始如蜡状，继而出现粉末状，由白色变成黄绿色，在菌丝的侧壁及顶端形成大分生孢子。

2. 毛癣菌属　毛癣菌属有二十余种，大约有十几种对人有致病性。可引起人的皮肤、毛发和指（趾）甲感染。镜下可见细长、薄壁、棒状、两端钝圆的大分生孢子及侧生、散在或呈葡萄状的小分生孢子。菌落可呈颗粒状、粉末状、绒毛状，颜色为黄色、橙黄色、橘黄色、白色和淡红色等。

3. 小孢子菌属　目前小孢子菌属已有15个种，对人致病的大约有8种。只侵犯毛发与皮肤，引起头癣和体癣，不侵犯指（趾）甲。镜下可见厚壁的梭形大分生孢子。卵圆形的小分生孢子长在菌丝的侧枝末端。菌丝有隔，呈结节状、球拍状或梳状。小孢子菌属菌落呈绒毛状或粉末状，表面粗糙，菌落颜色呈灰色、橘红色或棕黄色。

（二）角层癣菌

角层癣菌是腐生于皮肤角层及毛干表面的浅部真菌，主要有秕糠状鳞斑癣菌及何德毛结节菌。前者可使皮肤表面出现花斑癣，多发于颈、胸、腹、背和上臂，形如汗渍斑点，俗称汗斑。后者可在毛干上形成硬结节，使毛干成沙粒状。

（三）皮下组织感染真菌

皮下组织感染的真菌为外源性真菌经由伤口侵入，在局部生长繁殖并可扩散到皮下组织、骨组织等，主要包括着色真菌和申克孢子丝菌等。

1. 着色真菌　着色真菌是分类上相近，感染后临床症状相似的一些真菌的总称。多为腐生菌，代表菌有裴氏着色真菌、卡氏枝孢霉和疣状瓶霉等。

着色真菌的分生孢子分三型：树枝型、剑顶型、花瓶型。这类真菌在沙保弱培养基上生长缓慢，常需培养数周。菌落棕褐色，表面有极短的菌丝。着色真菌广泛存在于土壤、腐木、农作物腐败的杆叶中，可经创伤的皮肤侵入人体，潜伏期为1个月乃至1年，病程可长达几十年。早期皮肤损伤处发生丘疹，丘疹增大形成结节，结节融合成疣状或菜花状。随病情发展，老病灶结疤愈合，新病灶不断从周围产生。日久形成广泛的瘢痕，影响淋巴回流，形成肢体象皮肿。免疫功能降低时可侵犯中枢神经系统或经血行扩散。

2. 申克孢子丝菌　申克孢子丝菌广泛分布于土壤、尘埃、各种植物及木材上，是一种二相性真菌。标本革兰染色，镜下直接镜检，可见有梭形和卵圆形孢子。在沙保弱培养基上25~37℃培养3~5 d开始生长，初为灰白色黏稠小点，逐渐扩大变为黑色或褐色有褶皱薄膜的菌落。在玻片培养中可见菌丝两侧伸出细长分生孢子柄，末端长出梨状小分生孢子。在含有胱氨酸的血平板上37℃培养，则以芽生方式长出酵母型菌落。

申克孢子丝菌多因外伤接触带菌的花草或荆棘等而引起感染，经微小的损伤侵入皮肤，然后沿淋巴管分布，引起亚急性或慢性肉芽肿，使淋巴管形成链状硬结，继而形成坏死和溃疡，称为孢子丝菌性下疳。病变多发生于四肢，儿童多发生于面部。该菌也可经口或呼吸道侵入，沿血行播散至其他器官。

二、深部感染真菌

深部感染真菌是指能侵犯人体皮肤、黏膜、深部组织和内脏，甚至引起全身播散性感染的真菌。其感染可以是外源性真菌，也可以是内源性真菌（机体正常菌群中的某些真菌）。外源性的病原性真菌致病力较强，常可引起慢性肉芽肿样炎症、溃疡和坏死，并可导致患者

死亡。内源性真菌感染多为条件病原真菌引起，即在机体长期应用广谱抗生素导致的菌群失调或应用免疫抑制剂、抗肿瘤药物后患者免疫力低下时，引起条件致病性感染。内源性真菌虽然致病力较弱，但若延误诊治亦可危及生命。

（一）白假丝酵母菌

白假丝酵母菌（candida albicans）俗称白色念珠菌，为人体正常菌群，存在于正常人的口腔、上呼吸道、肠道与阴道黏膜处。菌体圆形或卵圆形，直径为3～6 μm。革兰阳性，主要以出芽方式繁殖，在组织内易形成芽生孢子及假菌丝（芽生孢子长到一定大小，仍不脱离母细胞而相互连接成链被称为假菌丝），培养后的白假丝酵母菌在假菌丝中间或其末端形成厚膜孢子，为本菌特征之一。

当机体发生菌群失调或抵抗力降低时，可引起多种念珠菌病：①皮肤黏膜感染：感染好发于皮肤潮湿、褶皱处，如乳房下、腋窝、腹股沟、肛门周围、会阴部及指（趾）间，形成有分泌物的糜烂病灶。最常见的黏膜感染是新生儿鹅口疮、口角炎及阴道炎。②内脏感染：主要有肺炎、支气管炎、食管炎、肠炎、膀胱炎和肾盂肾炎等。③中枢神经感染：可引起脑膜脑炎、脑脓肿等。另外对白假丝酵母菌过敏的人，皮肤上可出现变态反应性皮疹，症状类似湿疹或皮肤癣菌疹。

（二）新生隐球菌

新生隐球菌（cryptoccus neoformans）广泛生存于土壤和鸽粪中，也可存在于人体的体表、口腔和肠道中。

1. 生物学性状 新生隐球菌为圆形的酵母样细胞，直径为2～12 μm。菌体外周有肥厚荚膜，荚膜比菌体大2～3倍。一般染色法不易着色，难以发现，故名隐球菌。用墨汁负染后镜检，可见黑色的背景中有圆形或卵圆形的透明菌体。芽生方式繁殖，芽颈细，无假菌丝。在沙保弱和血琼脂培养基上，25 ℃和37 ℃均生长良好。培养数日后形成酵母型菌落，表面黏稠、混浊，初为乳白色，后转变成橘黄色，最后转变成棕褐色。新生隐球菌能分解尿素，故可与白假丝酵母菌区别。

2. 致病性与免疫性 新生隐球菌的重要致病物质是荚膜，荚膜具有抑制吞噬细胞吞噬和抑制机体免疫应答等作用。该菌大量存在于鸽子的粪便中，故鸽子是主要的传染源，呼吸道为主要的传播途径。人因吸入鸽粪污染的空气而引起感染。原发性感染常发生于肺部，大多数感染症状不明显或引起轻度的支气管炎、肺炎，预后良好。

新生隐球菌为人体正常菌群，当机体免疫力低下时，如AIDS患者、血液系统恶性肿瘤患者、器官移植及大量应用皮质类激素治疗的患者，对新生隐球菌高度易感，可引起内源性感染。细菌在肺部大量繁殖，引起支气管肺炎，感染亦可从肺播散至全身其他部位，如皮肤、骨、心脏等，最易侵犯的部位是中枢神经系统，引起慢性脑膜炎。

由于近年来抗生素、激素和免疫抑制剂的广泛使用，使新生隐球菌感染病例逐渐增多。因此，对易感者要避免接触鸽子、鸽粪，减少感染的机会。

（三）曲霉菌与毛霉菌

1. 曲霉菌（aspergillus） 广泛分布在自然界的土壤、腐败的有机物、饲料和粮食中，种类繁多，对人有致病性的曲霉菌主要是黄曲霉、烟曲霉、黑曲霉和土曲霉，其中以烟曲霉最为常见。

曲霉菌的菌丝为分枝状多细胞、有隔菌丝。接触培养基的菌丝部分可分化出壁厚而膨大的足细胞，并向上生长出直立的分生孢子梗。孢子梗顶端膨大形成半球形或椭圆形的顶囊，

顶囊表面以辐射方式长出一二层杆状小梗，小梗顶端再形成一串分生孢子，分生孢子可呈黄色、棕黑色、蓝色等。

孢子飘散于空气中，人吸入空气中的孢子而感染。曲霉菌为条件病原菌，可侵犯机体许多部位，引起呼吸系统及全身性霉菌病。所致疾病包括直接感染、超敏反应及曲霉菌毒素中毒三种类型。此外，黄曲霉毒素与人类原发性肝癌的发生有关。

2. 毛霉菌（mucor）　广泛分布于自然界，常引起食物霉变。当机体抵抗力极度低下，如慢性消耗性疾病、长期应用放疗、化疗及免疫抑制剂等治疗的患者可引起继发感染。大多首先发生在鼻或耳部，后可经血液侵入脑，引起脑膜炎。亦可扩散到肺、胃肠道等全身各器官，死亡率较高。

（四）肺孢子菌

肺孢子菌属（Pneumocystis）广泛分布于自然界及人和多种哺乳动物的肺内，为条件病原菌，可引起肺孢子菌肺炎。近年来，由于肺孢子菌肺炎为国外艾滋病患者最常见的并发症及主要的致死原因，因而受到广泛的关注。根据肺孢子菌属感染宿主的不同，可分为感染人的伊氏肺孢子菌和感染大鼠的卡氏肺孢子菌。肺孢子菌过去被称为肺孢子虫，因其具有原生动物的生活史及虫体形态而归属于原虫。

该菌为单细胞型，具有原虫及酵母菌的特点。发育过程经历几个阶段，有滋养体期、囊前期、孢子囊期。各期的形态特点：小滋养体为圆形，直径为1.2～2.0 μm，内含一个核；大滋养体为不规则形，大小为1.2～5.0 μm，内含一个核；囊前期为近圆形或卵圆形，大小为3～5 μm，囊壁较薄；孢子囊为圆形，直径为4～6 μm，内含2～8个孢子，各有一个核。自然界存在的孢子囊被吸入肺内后释放出孢子，形成小滋养体、大滋养体，经二分裂、出芽和接合生殖进行繁殖。大滋养体接合生殖后细胞膜增厚，形成囊壁，进入囊前期，随后囊壁继续增厚形成孢子囊，囊内染色体进行减数分裂，细胞质包围核质形成孢子，成熟的孢子囊内含8个孢子。

肺孢子菌经呼吸道人肺内，当宿主抵抗力低下时，如营养不良、身体虚弱的儿童、应用免疫抑制剂、抗癌化疗或免疫缺陷的患者，肺孢子菌在体内大量繁殖，引起肺孢子菌肺炎，发病初期为间质性肺炎，病情迅速发展，重症患者在2～6周内可因窒息而死亡，未经治疗的患者死亡率几乎为100%。该菌还可以引起肝炎、结肠炎等。

微生物学检查可采取痰液或支气管灌洗液，经革兰或亚甲蓝染色镜检，如发现孢子囊或滋养体即可确诊。



讨论与思考

1. 简述真菌的形态结构、培养特性及菌落特征。
2. 说出皮肤癣真菌的致病特点、微生物学检查和防治原则。
3. 简述白假丝酵母菌、新生隐球菌的形态结构、致病性和微生物学检查。
4. 曲霉菌、毛霉菌和肺孢子菌可引起那些疾病？如何进行预防？

（杨增茹）

第二十六章　病毒的基本性状

【学习要点】 病毒的基本特点和病毒的复制过程；病毒的大小、形态和病毒的干扰现象；理化因素对病毒的影响及病毒的变异

病毒（virus）是一类非细胞型微生物。其主要特点是：①体积非常微小：一般需用电子显微镜放大千万倍以上方能观察到。②结构简单：无完整的细胞结构，由蛋白质与核酸组成，只含有一种类型核酸（DNA 或 RNA）。③严格的细胞内寄生：缺乏产生能量的酶系统，只能在一定种类的活细胞中增殖。④以复制的方式增殖。⑤一般耐冷不耐热，对抗生素不敏感，但对干扰素敏感。

病毒种类繁多，包括动物病毒、植物病毒和细菌病毒（噬菌体）。动物病毒是引起人类疾病的重要病原。病毒所致的传染病不仅数量多（约占传染病 80%）且传染性强，有的病情严重、病死率高或病后留有后遗症。如流感、病毒性肝炎、艾滋病等可造成世界性大流行，而狂犬病、病毒性脑炎和出血热等疾病则死亡率很高。除传染病外，还发现许多病毒与肿瘤、自身免疫性疾病等疾病的发生有密切关系，因此病毒与临床许多学科的关系亦越来越密切。作为医学生熟悉、掌握病毒学的基础知识及其与人类疾病的关系是很重要的。掌握病毒的生物学性状、致病性及机体的免疫应答、微生物学检查和防治原则，以便更有效地预防、控制和消灭病毒性疾病。

第一节　病毒形态与结构

病毒虽然体积微小，但有其典型的形态和结构。将具有一定形态结构和感染性的完整病毒颗粒，称为病毒体。

一、病毒的大小和形态

病毒的大小是指病毒体的大小，属于细胞外病毒形式，测量单位是纳米（nm），即毫微米（10^{-3} μm）。各种病毒的大小相差很大，大致分为大、中、小三型，一般病毒介于 50～250 nm 之间，其中绝大多数病毒都在 100 nm 左右，必须借助电子显微镜放大数千倍至数万倍才能看到；最大的病毒如痘病毒为 300 nm，在普通光学显微镜下勉强可看到；最小的病毒如小 RNA 病毒和微小 DNA 病毒直径约在 20～30 nm 之间。

病毒的形态多种多样，绝大多数动物病毒呈球形或近似球形，植物病毒多呈杆状或丝状（某些动物病毒也呈丝状）。此外，还有呈砖形（痘病毒）、子弹形（狂犬病病毒），而噬菌体多呈蝌蚪形。有些病毒的形态比较固定，如小 RNA 病毒呈球形；但某些病毒的形态则是

多形性的，如黏病毒有球形、丝状和杆状（图 26－1）。

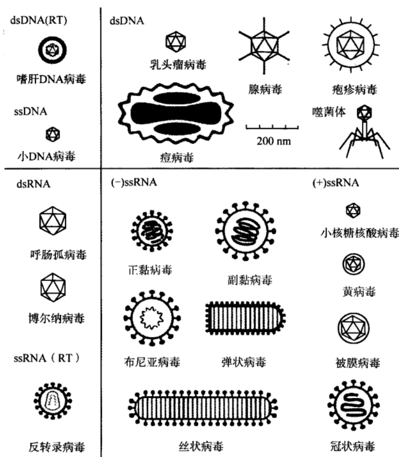


图 26－1　各种病毒的形态与大小比较

研究病毒体的大小、形态和结构可以通过以下几种方法：

1. 电子显微镜　透射电镜用于测量病毒大小、观察形态及病毒在细胞内增殖状态；扫描电镜用于观察感染细胞表面的变化。

2. 分级超过滤技术　用不同孔径的火棉胶滤膜过滤病毒悬液，把获得的滤液接种于组织细胞、实验动物或鸡胚，或用血凝试验来测定病毒是否通过滤膜，从而估计病毒的大小。最近微孔滤膜被广泛使用。

3. 超速离心沉降法　根据病毒沉降速度不同，用超速离心沉降法测得病毒的沉降系数（S），可以计算病毒的大小。

4. 电离辐射与 X 线晶体衍射法　主要用于研究病毒结构的亚单位和分子结构等。

二、病毒的结构及化学组成

病毒在形态和大小方面虽有很大差异，但其结构却有共同之处，其结构可分为基本结构和辅助结构。

（一）基本结构

基本结构包括两部分，即病毒的核心和外围的衣壳，二者构成核衣壳，无包膜病毒的核衣壳就是病毒体（图 26－2）。

1. 病毒核心 病毒核心是病毒体的中心结构，其内含一种类型核酸即 DNA 或 RNA，构成病毒的基本基因组。除核酸外还可能有少量病毒基因编码的非结构蛋白，也是病毒增殖中所需要的功能蛋白，如病毒核酸多聚酶、转录酶或反转录酶等。病毒核酸的存在形式具有多样性。形状上有线状和环状之分。核酸构成可以是单链或双链，但也有分节段的。除微小 DNA 病毒外，DNA 病毒大多是双链；RNA 病毒大多是单链，但呼肠病毒除外。单链 RNA 有正链（＋ssRNA）与负链（－ssRNA）之分。如果是＋ssRNA，可直接作为 mRNA；而－ssR-NA 则需先合成具有 mRNA 功能的互补链。单链 DNA 或为正链（＋ssDNA）或为负链（－ssDNA）。双链 DNA 或 RNA 均有正链和负链。病毒核酸大小不一，相对分子质量为（16～160）$\times 10^6$。核酸大小从 3～400 kb 不等。如果平均 1kb 为一个基因，小病毒可能仅含 3～4 个基因，大病毒则可含几百个基因。病毒基因的转录与翻译均在细胞内进行，因此其基因组成与真核细胞基因组相似，如基因组中有内含子，转录后需加工和剪接，这与细菌不同。

病毒核酸携带有病毒的全部遗传信息，决定了病毒的感染、增殖、遗传、变异等生物学性状，其主要功能有：

（1）病毒复制：病毒进入活细胞内，首先释放出核酸，自行复制，复制出更多同样的子代核酸。由病毒核酸转录生成病毒 mRNA，再以 mRNA 为模板翻译出病毒所需的蛋白质，包括病毒的酶类等非结构蛋白和病毒的结构蛋白。最后再由病毒核酸与蛋白质装配成具有感染性的完整病毒颗粒。

（2）决定病毒的特性：病毒核酸链上的基因密码储存着病毒全部遗传信息。由它复制的子代病毒体均保留着亲代病毒的特性，如形态结构、致病性、抗原性等。若病毒核酸链中发生碱基置换或移码突变等变异，则病毒的性状也发生变异。

（3）具有感染性：实验证实，有些病毒经化学方法除去衣壳蛋白所获得的核酸，仍具有感染性，进入宿主细胞后能引起感染，这种病毒核酸称为感染性核酸。其感染性比完整病毒体低，是因为它不易与细胞吸附，且易被体液中及细胞膜上的核酸酶降解。但因其不受相应受体限制，所以感染宿主范围比完整病毒广，例如，脊髓灰质炎病毒不能感染鸡胚与小白鼠细胞，但其感染性核酸对它们有感染能力。

2. 病毒衣壳 是包围在病毒核心外面的一层蛋白质结构。它是由一定数量壳粒聚合而成。壳粒是衣壳的形态学亚单位，在电镜下可以观察到壳粒呈对称排列。用 X 线衍射和化学检测，发现壳粒是由 1 个或几个多肽分子组成，因此多肽分子是衣壳的化学亚单位。

不同病毒核酸结构不同，壳粒数目和排列方式也不相同。根据壳粒的排列方式，病毒结构有下列几种对称型。

（1）螺旋对称型：病毒核酸呈盘旋状，壳粒沿着螺旋形的病毒核酸链对称排列（图 26－2），见于正黏病毒、副黏病毒及弹状病毒等。

（2）20 面体立体对称型：病毒核酸聚集成团，其衣壳的壳粒呈立体对称排列，构成有 20 个等边三角形的面、12 个顶角、30 个棱边的立体结构。在其棱边、三角形面及顶角上皆有对称排列的壳粒。大多数病毒顶角的壳粒由 5 个同样的壳粒包围称为五邻体；而在三角形面上的壳粒，周围都有 6 个相同的壳粒，称为六邻体。不同病毒其壳粒数目也不相同，如腺病毒有 252 个壳粒，而小 RNA 病毒仅有 32 个壳粒。这可作为病毒鉴别及分类的依据之一

(图26-2)。

(3) 复合对称型：病毒体结构复杂，既有立体对称又有螺旋对称形式，见于痘病毒和噬菌体等。

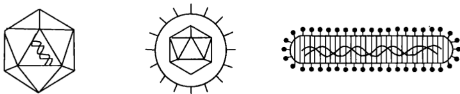


图26-2　不同对称型病毒结构

衣壳主要有以下几个功能。

(1) 保护病毒核酸：蛋白质组成的衣壳包绕着核酸，避免受到环境中核酸酶和其他理化因素（如紫外线、射线等）的破坏。

(2) 参与感染过程：无包膜病毒依靠衣壳特异地吸附于细胞表面，构成感染的第一步。

(3) 具有抗原性：衣壳蛋白具有良好抗原性，当病毒进入机体后，能引起特异性体液免疫和细胞免疫，起到免疫防御作用，也可引起免疫病理损伤。

（二）辅助结构

某些病毒核衣壳外面包裹1~2层包膜，主要成分是蛋白质、多糖及脂类，常以糖蛋白或脂蛋白形式存在。当有包膜病毒成熟并以出芽方式释放时，穿过并获得胞膜此部位的脂类、多糖成分和少许蛋白质从而形成包膜，具有包膜的病毒称为包膜病毒。有些病毒其包膜表面有突起，称为包膜子粒或刺突（spike）（图26-2)，如流感病毒包膜上有血凝素（HA）和神经氨酸酶（NA）两种刺突。

包膜的主要功能有以下几种：

(1) 维护病毒体结构的完整性：包膜中脂类的主要成分是磷脂、胆固醇及中性脂肪，从而加固病毒体的结构。

(2) 具有与宿主细胞膜亲和及融合的性能：病毒体包膜与细胞膜脂类成分同源，两者易于亲和及融合，因此包膜与病毒入侵细胞及感染性有关。

(3) 具有病毒抗原的特异性。病毒包膜中含有的糖蛋白或脂蛋白均具有抗原性，如根据甲型流感病毒的HA的抗原性不同可划分亚型。

第二节　病毒的增殖

一、病毒增殖周期

病毒不具有能独立进行代谢的酶系统，因此只有进入活的易感宿主细胞内，由宿主细胞提供合成病毒核酸与蛋白质的原料，如低分子质量前体成分、能量、必要的酶等，病毒才能增殖。病毒增殖的方式是自我复制，即以病毒核酸为模板，在DNA多聚酶或RNA多聚酶及其他必要因素作用下，合成子代病毒的核酸和蛋白质，装配成完整病毒颗粒并释放至细胞

外。整个过程一般可分为吸附、穿入、脱壳、生物合成及装配与释放5个阶段，称为复制周期。

（一）吸附

吸附于宿主细胞表面是病毒感染的第一步。主要是通过病毒体表面的配体蛋白与易感细胞表面特异性受体相结合。不同细胞表面有不同受体，从而决定了病毒的不同嗜组织性和感染宿主的范围，如小RNA病毒衣壳蛋白特定序列可与人及灵长类动物细胞表面脂蛋白受体结合，而腺病毒衣壳触须样纤维可与细胞表面特异性蛋白相结合。有包膜病毒多通过表面糖蛋白结构与细胞受体结合，如人类免疫缺陷病病毒（HIV）包膜糖蛋白gp120的受体是人Th细胞表面CD4分子；流感病毒HA糖蛋白与细胞表面受体唾液酸结合发生吸附。无受体细胞不能吸附病毒，也不能发生感染，因此有人利用消除细胞表面的病毒受体或利用与受体类似的物质阻断病毒与受体的结合，来开发抗病毒药物的研究。

（二）穿入

病毒吸附在细胞表面后，可通过胞饮、融合、直接穿入等方式进入细胞，称之为穿入。胞饮类似吞噬泡，细胞膜内陷将病毒吞入细胞质内，无包膜病毒多以胞饮形式进入易感动物细胞内。融合是指病毒包膜与细胞膜融合，融合后再将病毒的核衣壳释放至细胞质内。还有少数无包膜病毒在吸附时某些蛋白衣壳的多肽成分发生改变，从而可直接穿过细胞膜。

（三）脱壳

病毒穿入细胞后，在细胞溶酶体酶的作用下，脱去衣壳蛋白释放病毒核酸的过程称为脱壳。病毒脱去蛋白衣壳后，核酸才能发挥作用。痘病毒脱壳过程复杂，分为两步：先由溶酶体酶作用脱去外壳蛋白，再经病毒编码产生的脱壳酶脱去内层衣壳，方能使核酸完全释放出来。

（四）生物合成

病毒脱壳后，进入生物合成阶段，即病毒利用宿主细胞提供的环境和物质合成大量病毒核酸和结构蛋白。病毒核酸在细胞内复制的部位因核酸类型不同而不同。除痘病毒外，DNA病毒都在细胞核内复制；除正黏病毒和反转录病毒外，RNA病毒均在细胞质内复制。

生物合成一般分早期和晚期两个阶段。早期蛋白合成阶段是病毒早期基因组在细胞内进行转录、翻译而产生病毒生物合成中必需的酶类及某些抑制或阻断细胞核酸和蛋白质合成的非结构蛋白，以利于病毒进一步复制，阻断宿主细胞的正常代谢。晚期蛋白合成阶段是根据病毒基因组指令，开始复制病毒核酸，并经过病毒晚期基因的转录、翻译而产生病毒的结构蛋白。生物合成阶段用电镜方法在细胞内查不到完整病毒，用血清学方法也测不到病毒抗原，故被称为隐蔽期。各病毒隐蔽期长短不一，如脊髓灰质炎病毒为3～4 h，而腺病毒为16～18 h。病毒生物合成的方式因核酸类型而异。

1. 双链DNA病毒 dsDNA病毒复制过程可分为早期和晚期两个阶段（图26－3）。早期阶段是病毒利用宿主细胞核内的依赖DNA的RNA多聚酶，转录早期mRNA，再于胞浆内的核糖体翻译出早期蛋白。早期蛋白主要是非结构蛋白，包括DNA多聚酶、脱氧胸腺嘧啶激酶及调控基因和抑制细胞代谢的多种酶类，用于子代DNA的复制。晚期阶段包括子代DNA复制和晚期蛋白的合成。DNA复制为半保留复制形式，即在解链酶作用下亲代DNA的双链解开为正、负两个单链；再分别以这两条单链为模板，利用早期合成的DNA多聚酶，复制出子代DNA。然后以子代DNA分子为模板，转录晚期mRNA，继而在胞浆核糖体内转译出病毒结构蛋白，主要为衣壳蛋白。

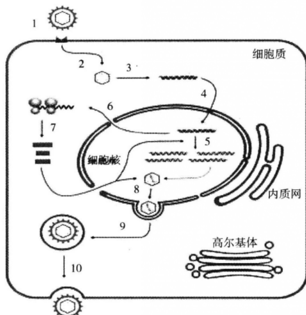


图 26－3　dsDNA 病毒复制

1. 病毒与细胞结合　2. 病毒进入细胞，去包膜　3. 脱壳　4. 病毒 DNA 进入细胞核　5. 病毒基因组复制，合成子代病毒及病毒 mRNA　6. 以病毒基因转录的 mRNA 进入细胞质　7. 病毒 mRNA 翻译病毒子代蛋白，包括早期蛋白和晚期蛋白　8. 装配子代病毒　9. 出核，同时披上包膜　10. 释放到胞外

2. 单负链 RNA 病毒　大多数有包膜病毒属于－ssRNA 病毒，如流感病毒、狂犬病病毒等。因为这些病毒含有依赖 RNA 的 RNA 多聚酶，故能以病毒 RNA 为模板进行复制，但－ssRNA却不能直接作为 mRNA 翻译病毒蛋白质。在生物合成过程中，－ssRNA 首先转录出互补正链 RNA，形成复制中间体（±RNA），产生更多的正链 RNA，以其中部分正链 RNA 为模板复制出子代负链 RNA，部分正链 RNA 起 mRNA 作用，翻译出病毒的结构蛋白和非结构蛋白。

3. 双链 RNA 病毒　病毒的双链 RNA 在病毒自身依赖 RNA 多聚酶作用下转录出 mRNA，然后再翻译出早期蛋白或晚期蛋白。双链 RNA 在复制时，必须先以其原负链为模板复制出正链 RNA，再由正链 RNA 复制出新的负链，构成子代 RNA。

4. 反转录病毒　此类病毒自身携带有反转录酶，其基因组独特，是由两条相同的正链 RNA 构成，称为单正链双体 RNA。其生物合成过程与其他单链 RNA 不同。首先以病毒 RNA 为模板，在反转录酶的作用下合成 cDNA，构成 RNA－DNA 中间体。中间体中的 RNA 链由 RNA 酶 H 水解，DNA 链进入细胞核内，在 DNA 多聚酶作用下复制成双链 DNA。该双链 DNA 则整合至宿主细胞的染色体 DNA 上，成为前病毒（provirus），并可随宿主细胞的分裂存在于子代细胞内。前病毒在细胞核内反转录出子代病毒 RNA 和 mRNA。mRNA 在胞浆核糖体上翻译出子代病毒的结构蛋白和非结构蛋白（图 26－4）。

（五）装配与释放

病毒核酸与蛋白质合成之后，在细胞质内或细胞核内组装为成熟病毒颗粒的过程是病毒的装配。不同种类的病毒在细胞内装配的部位也不同。除痘病毒外，DNA 病毒均在细胞核

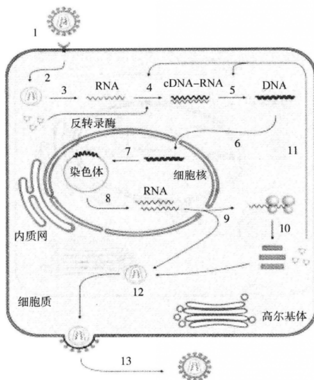


图 26－4 反转录病毒复制

1. 病毒体与细胞受体（CD4）结合 2. 病毒进入细胞，去包膜 3. 脱衣壳 4. 以病毒基因组（RNA）为模板，由病毒反转录酶作用反转录合成 cDNA，形成中间体 5. 以 cDNA 为模板合成双链 DNA 6. 双链 DNA 进入细胞核 7. 整合到宿主细胞染色体，成为前病毒 8. 前病毒被激活，转录出子代 RNA 9. 一部分子代 RNA 与核糖体结合，翻译子代蛋白，另一部分直接装配为子代病毒体 10. 翻译子代结构蛋白和酶蛋白 11. 合成的酶蛋白参与反转录 12. 组装子代病毒 13. 子代病毒获包膜并释放

内装配；RNA 病毒与痘病毒则在细胞质内装配。无包膜病毒先形成空心衣壳，病毒核酸从衣壳裂隙间进入壳内形成核衣壳，即装配为成熟的病毒体。有包膜病毒在核衣壳外再加一层包膜，才能成为完整的病毒体。

成熟的病毒体以不同方式释放于细胞外。无包膜病毒均以破胞方式释放，即病毒装配完成后，宿主细胞破裂而把病毒全部释放到周围环境中。有包膜的病毒，在装配完成后，以出芽方式释放到细胞外。通常细胞不死亡，仍能继续分裂增殖。此外还有其他方式，如巨细胞病毒，很少释放到细胞外，而是通过细胞间桥或细胞融合在细胞之间传播；某些肿瘤病毒，其基因组以整合方式随细胞的分裂而出现在子代细胞中。

病毒复制周期的长短由于病毒种类而异，小 RNA 病毒为 6～8 h，正黏病毒为 15～30 h。每个细胞产生子代病毒的数量也不尽相同，多者可产生 10 万个病毒。

二、病毒的异常增殖

病毒在细胞内增殖时，可因病毒本身基因组不完整或发生改变，使其不能在细胞内完成增殖的全过程和复制出有感染性的病毒体，例如，出现空心的衣壳或包裹着宿主基因片段的

核衣壳即假病毒。此外细胞不提供病毒增殖所需要的条件和物质时，病毒也不能完成复制过程，这都属于病毒的异常增殖。病毒的异常增殖，主要包括顿挫感染和缺陷病毒。

1. 顿挫感染　病毒进入宿主细胞后，若细胞不能为病毒增殖提供所需要的酶、能量及必要的成分，则病毒在其中不能合成本身的成分；或者虽能合成部分或全部病毒成分，但不能装配和释放，称为顿挫感染。这种不能为病毒增殖提供条件的细胞，被称为非容纳细胞，在其内病毒可以存在，只是不能完成正常的增殖周期。

2. 缺陷病毒　因病毒基因组不完整或基因发生改变而不能进行正常增殖所产生的子代病毒称为缺陷病毒。当与其他病毒共同感染细胞时，若其他病毒能为缺陷病毒提供所需要的条件，缺陷病毒则又能完成正常增殖而产生完整的子代病毒，将这种有辅助作用的病毒称为辅助病毒（helper virus）。

第三节　病毒的变异

病毒的变异，包括许多方面，就表型的改变而言，有毒力变异和抗原变异、蚀斑或病斑的变异以及对某些理化因素的抵抗力或依赖性的变异等。这些变异，不是孤立地独自发生的，而是互相联系和互相影响的。

一、抗原变异

通常所说病毒型，实质上是病毒抗原性差别的表现。因为它们主要是用补体结合反应、沉淀反应、红细胞凝集抑制反应及中和试验等血清学方法鉴别出来的。具有许多型别的病毒，大多是易于变异的病毒，其中最显著的病毒如流感病毒和口蹄疫病毒。但有些病毒，如猪瘟病毒和牛瘟病毒，至今还未发现有明显的抗原性差异，这也可能是现用的鉴别方法不够灵敏的缘故。因在以往认为没有抗原差异的乙型脑炎病毒、东方马脑炎病毒和委内瑞拉马脑炎病毒及狂犬病病毒，应用单克隆抗体技术，就可区别出不同株之间的抗原差异，甚至可以据此分为不同的型别。流感病毒的变异，具体表现为表面抗原（血凝素和神经胺酸酶）的变异。人类甲型流感病毒在过去几十年内曾发生了三次大变异，即抗原转变，形成不同的亚型，而在各次大变异之间，又随时间或地点的不同而出现各种各样的小变异，即抗原漂移。口蹄疫病毒有 7 个主型，60 多个亚型，抗原性很不稳定，而且认为应该还在不断的演变过程中。值得注意的是，无论在流感病毒和口蹄疫病毒，或者是在其他病毒，各个型之间往往不能相互免疫，或者缺乏足够的交叉保护力。

二、毒力变异

毒株或毒型间病原性的差异表示毒力，具体表现为所致感染的动物、组织和细胞范围及其引起的症状、死亡率和病变的程度不同。如由感染动物、媒介昆虫或污染物等分离的病毒株，毒力常常不同。某些自然分离株的毒力很弱，经过选育，常可用作疫苗毒株，在脊髓灰质炎等疾病方面，曾应用或试用这类自然弱毒株作疫苗接种。在自然弱毒株中，还应包括那些由异种动物引用过来的毒株，如将牛痘病毒接种于人以预防天花，用火鸡疱疹病毒预防鸡的马立克病等。

三、耐药性变异

临床上应用针对病毒酶的药物后，有时候病毒经短暂被抑制后又重新复制，常因编码病

毒酶基因的改变而降低了靶酶对药物的亲和力或作用，从而使病毒对药物产生抗药性而能继续增殖。从研究角度也可分析病毒酶的基因编码区，以此发现碱基序列的变异与耐药性发生了关系。

四、宿主范围变异

病毒基因组突变而影响了对宿主细胞的感染范围，能感染野生型病毒所不能感染的细胞，发生了宿主范围变异，利用此特征可制备狂犬疫苗，也可以对分离的流感病毒株进行基因分析，及时发现是否带有非人来源（如禽、猪）流感毒株血凝素的毒株等。

第四节　理化因素对病毒的影响

了解理化因素对病毒的影响，在预防病毒感染、分离病毒及疫苗制备等方面均具有重要意义。病毒在体外受到物理、化学因素作用后能失去感染性称为灭活（inactivation）。灭活的病毒仍能保留其他特性，如抗原性、红细胞吸附、血凝及细胞融合等。理化因素灭活病毒的机制是通过破坏病毒的包膜、使病毒蛋白质变性及损伤病毒的核酸等。病毒对理化因素的敏感性的强弱因病毒种类而异。

一、物理因素

（一）温度

大多数病毒耐冷不耐热。在干冰温度（-70 ℃）或液氮温度（-196 ℃）条件下，病毒感染性可保持数月至数年。长期保存病毒应在 -70 ℃以下，但反复冻融也可使病毒活性减弱或失活。对温度的敏感性因病毒而异，多数病毒加热 56 ℃30 min 或 100 ℃几秒可被灭活，但乙型肝炎病毒需 100 ℃10 min 才能灭活，有包膜的病毒比无包膜病毒更不耐热。

（二）酸碱度

多数病毒在 pH 值为 5 ~9 范围内比较稳定，因病毒种类不同而异，肠道病毒在 pH 值为 3 ~5 时稳定，而鼻病毒在 pH 值为 3 ~5 时则迅速被灭活。

（三）辐射

X 线、γ 射线及紫外线均能以不同机制使病毒灭活。射线可使核苷酸链发生致死性断裂，紫外线则能使病毒基因核苷酸结构发生改变，形成胸腺核苷与尿核苷双聚体，从而抑制病毒 DNA 或 RNA 的复制。

二、化学因素

（一）脂溶剂

乙醚、氯仿、去氧胆酸盐、阴离子去污剂等脂溶剂均可使有包膜病毒（如流感病毒、流行性乙型脑炎病毒等）的包膜脂质溶解而被灭活，失去吸附能力。但对无包膜病毒（如肠道病毒）几乎无作用。借此可鉴别病毒有无包膜。

（二）消毒剂

除强酸、强碱能灭活病毒外，次亚氯酸盐、过氧乙酸、戊二醛、甲醛、氧化剂、卤素及其化合物等化学消毒剂都可使大多数病毒灭活。病毒对消毒剂的抵抗力比细菌强，特别是无包膜的微小病毒。醛类消毒剂虽能使病毒灭活但仍能保持抗原性，所以常用甲醛做灭活剂制

备灭活疫苗。



讨论与思考

1. 何谓病毒和病毒体？
2. 病毒的基本结构及功能是什么？
3. 试述病毒的复制过程。

（袁学杰）

第二十七章　病毒的致病性

【学习要点】 *病毒的感染类型、病毒致病机制及抗病毒免疫特点；干扰素的作用及其机制；病毒感染方式。*

人类病毒是指能感染人体或对人有致病作用的病毒。病毒侵入机体，并在体内细胞中增殖的过程称为病毒感染（viral infection），病毒感染的实质是病毒与机体、病毒与易感细胞相互作用的过程。病毒感染常因病毒种类、机体状态不同而产生轻重不一的损伤或产生病毒性疾病，病毒性疾病与病毒感染是两个相关但又不同的概念。病毒引起机体感染和疾病的能力称为病毒的致病作用，病毒致病是由侵入宿主、感染细胞开始的，其致病作用表现在整体和细胞两个层次上。

第一节　病毒的感染

一、病毒的传播途径

病毒的致病是从侵入宿主开始，病毒侵入机体的方式和途径常决定感染的发生和发展。机体与外界相通的皮肤、口腔、鼻腔及泌尿生殖道等都是病毒入侵机体的门户，故病毒主要通过皮肤和黏膜传播。但在特定条件下，病毒可直接进入血循环感染机体如输血、注射、器官移植和昆虫叮咬等。

流行病学上把病毒在人群中的传播方式分为水平传播和垂直传播两类。

（一）水平传播

水平传播指病毒在人群中不同个体之间的传播，其中包括由媒介动物参与的传播，主要通过呼吸道、消化道或皮肤黏膜等途径进入人体，产生水平感染。常见传播途径有：

1. 通过黏膜表面传播　许多病毒能经呼吸道、消化道、泌尿生殖道等侵入机体。某些病毒最好的增殖部位是黏膜表面的上皮细胞。例如，流行性感冒病毒侵入呼吸道后，就在纤毛柱状上皮细胞内增殖，并随细胞扩散引起呼吸道疾病；甲肝病毒通过粪－口途径侵入机体，就在肠黏膜上皮细胞内增殖后，经血流到达肝脏并在肝脏内增殖而引起肝脏的病变。此外，还有一些病毒通过人与人的接触传播。如直接接触眼结膜致角膜结膜炎的发生；通过性接触经泌尿生殖道的黏膜感染致性传播疾病的发生。

2. 通过皮肤传播　某些病毒通过节肢动物的叮咬或动物的咬伤经皮肤伤口侵入机体致疾病的发生，如流行性乙型脑炎病毒、狂犬病病毒等。

3. 医源性传播　在输血、注射、拔牙、手术等医疗过程中病毒经血液感染，如乙型肝

炎病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒等。

（二）垂直传播

垂直传播指存在母体的病毒经胎盘或产道由亲代传播给子代的方式，主要是孕妇发生病毒血症，或病毒与血细胞紧密结合造成子代的感染。这种方式产生的感染称垂直感染，这在其他微生物少见，已知有十多种病毒可引起垂直感染，常以HBV、CMV、HIV和风疹病毒为多见。垂直感染可致死胎、流产、先天畸形或早产，子代也可没有任何症状或成为病毒携带者（图27－1）。

病毒侵入机体后，有些病毒只在入侵部位感染细胞，称为局部感染或表面感染。有些病毒则从入侵部位经血流或神经系统向全身或到达远离入侵部位播散，造成全身感染。病毒进入机体血液系统引起病毒血症。经血行播散的病毒首先在入侵机体的局部及其所属淋巴结增殖，随后进入静脉引起第一次病毒血症。此时如果病毒未受到中和抗体等的作用，则在肝脏、脾脏细胞内进一步增殖，再进入动脉引起第二次病毒血症，播散全身到达靶器官并引起感染，各种病毒因其最终到达靶器官不同而表现出不同的临床症状。

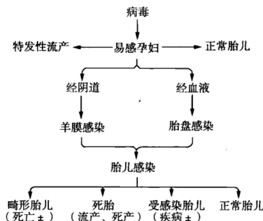


图27－1　胎儿的病毒感染传播方式

二、病毒感染类型

机体感染病毒后，由于病毒种类、毒力及机体免疫力的不同，可表现出不同的临床类型。根据有无症状，可分为隐性感染和显性感染；依病毒在机体内的感染过程、滞留的时间及出现临床症状的长短，病毒感染可分为急性感染和持续性感染。

（一）隐性感染

病毒进入机体后，不引起临床症状的感染称为隐性病毒感染，又称亚临床感染。这可能与病毒的种类不同、毒力较弱和机体免疫力较强有关，结果病毒在体内不能大量增殖，对细胞和组织造成损伤不明显。有时病毒虽进入人体，但不能到达靶细胞，故不表现临床症状或表现出不明显的临床症状。病毒隐性感染十分常见，由于不出现临床症状，容易造成漏诊和误诊。但病毒仍可在体内增殖且向外界播散，成为重要的传染源。这种隐性感染者又叫病毒携带者，所以隐性感染在流行病学上具有十分重要的意义。相当部分的隐性感染者也可获得特异性免疫力，从而终止感染。例如，脊髓灰质炎病毒及流行性乙型脑炎病毒的多数感染者为隐性感染，发病率只占感染者的0.1%。

（二）显性感染

病毒显性感染指病毒进入机体，在宿主细胞内大量增殖引起细胞损伤，当损伤达到一定程度后将产生组织损伤或是代谢产物积累到一定程度时，致使机体出现临床症状的感染类型。显性感染按症状出现早晚及持续时间长短又分急性感染和持续性感染。

1. 急性病毒感染 在急性病毒感染中，机体感染病毒后，一般潜伏期短、发病急，病程数日或数周，病情较重。宿主在症状出现后，利用机体的免疫因素将病毒清除进入恢复期，恢复后机体内不再存在病毒并常获得特异性免疫。故急性感染又称病原消灭型感染，机体内感染证据为特异性抗体，如普通和流行性感冒等，病后可获特异性免疫。

2. 持续性病毒感染 在持续性病毒感染中，病毒在机体内可持续存在数月、数年至数十年，甚至持续终身。可出现症状也可不出现症状，但体内病毒存在时间长，成为长期带毒者，成为重要传染源，可引起慢性进行性疾病。病毒持续感染是病毒感染的重要类型，其形成机制较为复杂，可能与病毒特征和机体状态两方面因素有关，是二者相互作用的结果。①病毒抗原性弱，机体难以产生免疫应答予以清除。②病毒存在于受保护部位或病毒发生突变，逃避宿主免疫作用。③机体免疫力低下，无力清除病毒。④病毒基因组整合于宿主基因组中，与细胞长期共存。病毒持续感染由于病毒不同其致病机制存在差异，临床表现多种多样，依据患者疾病过程及病毒在细胞或实验动物中的表现大致分为：慢性感染、潜伏感染和慢发病毒感染三种情况。

（1）慢性感染：经显性或隐性感染后，病毒未被完全清除，持续存在于机体血液或组织中且病毒不断排出体外。其病程长达数月或数十年，患者临床症状轻微或为无症状病毒携带者，如乙型肝炎病毒、巨细胞病毒和 EB 病毒等形成的慢性感染。

（2）潜伏感染：经急性或隐性感染后，病毒与机体处于平衡状态，病毒基因组潜伏在特定组织或细胞内，并不能产生有感染性的病毒体，此时用常规方法不能分离出病毒，若在某些条件下平衡状态被破坏，则病毒可被激活，增殖感染引起急性发作出现临床症状，并可检测出病毒的存在。例如，单纯疱疹病毒感染后，在三叉神经节中潜伏，此时机体无症状也无病毒排出，以后由于机体受环境因素影响（如劳累或免疫功能低下）时，潜伏的病毒被激活后，沿感觉神经到达皮肤，引起唇部单纯疱疹；水痘-带状疱疹病毒初次感染常在儿童发生水痘，治愈后，病毒可潜伏在脊髓后根神经节或颅神经的感觉神经节细胞内，暂时没有活性，当各种因素致使机体免疫功能下降时，病毒将活化、增殖，沿着神经干扩散到皮肤引起带状疱疹。这两种疾病自愈后，病毒又潜伏到原处，所以潜伏感染能在同一个部位反复发作。

（3）慢发病毒感染：又称迟发病毒感染，经显性或隐性感染后，病毒有很长潜伏期，此时机体无症状也分离不出病毒，达数月、数年甚至数十年。一旦出现症状，疾病呈亚急性进行性加重，常导致死亡。慢发病毒感染有些是由寻常的病毒引起，如人类免疫缺陷病毒引起的 AIDS；麻疹缺陷病毒引起的亚急性硬化性脑炎（SSPE）。近来研究发现还有一些病因不清的疾病如动脉硬化症、多发性硬化症及糖尿病等可能与慢发病毒感染有很大关系。

病毒感染的不同类型是病毒感染在机体整体水平上的一种表现，病毒和机体间的相互作用决定了它的过程及结局，不管是局部或全身感染，还是显性或隐性感染、急性或持续性感染都是如此，病毒毒力、嗜细胞组织特性、机体遗传特性及特异和非特异免疫应答都能影响感染的类型、进程和结局。

第二节　病毒的致病机制

病毒为严格的细胞内寄生，其致病的基础是病毒在细胞中增殖而引发宿主细胞结构受损及功能障碍。病毒对细胞的致病作用又包含来自病毒的直接损伤和机体免疫病理反应两个方面的因素。

一、病毒感染对宿主细胞的致病作用

细胞被病毒感染后，由于病毒和宿主细胞相互作用的结果不同，表现形式多样。除进入非容纳细胞后产生顿挫感染而终止感染过程外，在容纳细胞中可表现为：溶细胞感染、稳定状态感染、细胞凋亡、细胞增殖和转化、病毒基因的整合及包涵体的形成。

1. 溶细胞型感染　病毒在宿主细胞内增殖成熟后短时间大量释放子代病毒，造成细胞破坏而死亡，这种作用称病毒的杀细胞效应。溶细胞型感染主要见于无包膜、杀伤性强的病毒，如脊髓灰质炎病毒等。这类病毒多数引起急性感染。溶细胞型感染的主要机制为：①阻断细胞大分子合成：由病毒编码早期蛋白（酶类等），通过各种途径抑制、阻断（或降解）DNA、RNA 的合成代谢，致使细胞死亡。②细胞溶酶体结构和通透性的改变：释放溶酶体酶致使细胞溶解。③病毒抗原成分也可插入细胞膜表面，引起抗原改变，造成细胞融合，或引起免疫性细胞损伤。④病毒蛋白毒性作用，如腺病毒表面有毒性作用的蛋白纤维突起。⑤病毒感染对细胞器的损伤，包括核、内质网、线粒体等，常使细胞出现混浊、肿胀、团缩等损伤。若在体外组织培养时，病毒感染的细胞可见到细胞变圆、聚集、融合、裂解或脱落等现象，称作病毒的致细胞病变作用（cytopathic effect，CPE），一般体外 CPE 的产生与体内感染产生溶细胞作用相一致。

2. 稳定状态感染　有些病毒在宿主细胞内增殖过程中，对细胞代谢、溶酶体膜影响不大，由于以出芽方式释放病毒，其过程缓慢、病变较轻、短时间也不会引起细胞溶解和死亡，称为病毒的稳定状态感染。病毒的稳定状态感染常造成细胞膜成分改变及细胞膜受体的破坏。如流感病毒抗原出现在细胞膜上后，除引起抗原决定簇改变外，还因有病毒的血凝素存在，使细胞具有吸附红细胞的功能。稳定状态感染细胞在病毒长期增殖释放多次后，细胞最终仍免不了死亡。

3. 细胞凋亡　是指由细胞基因自身指令发生的一种生物学过程。在一定条件下，细胞受到诱导因子作用，激发的信号传到细胞核内，激活细胞凋亡基因，从而导致细胞出现细胞膜鼓泡、细胞核浓缩并可出现凋亡小体。研究证实，有些病毒（如腺病毒、流感病毒、HPV 和 HIV 等）感染细胞后，病毒可直接或由病毒编码蛋白间接作为诱导因子诱发细胞凋亡。病毒感染诱发宿主细胞凋亡的作用渐渐引起学者关注，了解其机制对降低病毒感染对细胞的损伤有重要意义。

4. 病毒基因组的整合　病毒的遗传物质核酸可以结合到宿主细胞染色体 DNA 中，称为整合。病毒基因组整合有两种方式：一种是全基因组整合，如反转录病毒复制过程中前病毒 DNA 整合入细胞 DNA 中。另一种是失常式整合，即病毒基因组中部分基因，或 DNA 片段随机整合入细胞 DNA 中，这多见于 DNA 病毒。病毒基因组的整合必然造成宿主细胞基因组的损伤。

5. 细胞的增生与转化　有少数病毒感染细胞后不但不抑制宿主细胞 DNA 的合成，反而促进细胞 DNA 的合成，如体外细胞培养证实，SV40 病毒可促进细胞增殖，并使细胞形态发生变

化，失去细胞间接触性抑制，而成堆生长。这些细胞生物学行为的改变，称为细胞转化。这些具细胞转化能力的病毒和病毒的致肿瘤潜能有密切联系。病毒转化细胞多具有旺盛的生长力，易于连续传代，细胞表面可出现新抗原，而且多数细胞染色体中整合有病毒 DNA。

6. 形成包涵体 细胞被病毒感染后，在普通显微镜下可观察到细胞质或细胞核内出现斑块状结构，称为包涵体。病毒包涵体由病毒颗粒或未装配的病毒成分组成，或是病毒增殖留下的细胞反应痕迹。包涵体能破坏细胞的正常结构和功能，有时引起细胞死亡。

二、病毒感染的免疫病理损伤

在病毒感染中，免疫病理致使组织损伤很常见。病毒具有很强的抗原性，感染细胞后还会出现自身抗原，能够诱发机体的免疫应答，机体免疫应答所产生的变态反应和炎症反应是主要的病理反应。

1. 体液免疫病理损伤 许多病毒能诱发细胞表面出现新抗原，当特异抗体与这些抗原结合后，在补体参与下引起感染细胞的破坏。例如，登革热病毒在体内与相应抗体在红细胞和血小板表面结合，激活补体后致使血细胞和血小板破坏，出现出血及休克综合征。有些病毒抗原与相应抗体结合形成免疫复合物，可长期存在于血液中，当其沉积在某些器官组织的膜表面时，能激活补体并引起Ⅲ型变态反应，造成局部损伤和炎症，如沉积在肾毛细血管的基底膜上，造成肾损伤；沉积在关节滑膜上导致关节炎等。

2. 细胞免疫病理损伤 细胞免疫在其发挥抗病毒感染同时，特异性细胞毒性 T 细胞也对病毒感染细胞造成损伤。另外，病毒蛋白与宿主细胞蛋白之间存在共同抗原性，致使自身免疫应答。对 700 种病毒的病毒蛋白进行序列分析和单克隆抗体分析表明，约 4% 与宿主蛋白有共同抗原决定簇，如麻疹病毒引起的脑炎及乙肝病毒引起的慢性肝炎就有自身免疫性疾病的病理损伤因素。

第三节 抗病毒免疫

病毒具有较强的免疫原性，能致使机体产生抗病毒免疫应答，机体抗病毒免疫包括非特异性的天然免疫和特异性的获得性免疫。天然免疫是在病毒感染早期起到限制病毒迅速繁殖及扩散的作用，而不能将病毒从体内彻底清除。在抗病毒感染过程中发挥更重要作用的是获得性免疫，是清除病毒的主要因素。

一、天然免疫

机体天然免疫包括屏障结构、吞噬细胞和体液中的抗微生物物质，起主要作用的是干扰素（interferon，IFN）和自然杀伤细胞（natural killer cell，NK）。

（一）干扰素

IFN 是最早发现的细胞因子，是由病毒或其他 IFN 诱导剂诱导人或动物细胞产生的一类糖蛋白，其功能是抗病毒、抑制肿瘤及免疫调节等。

1. IFN 的诱生 病毒及其他细胞内繁殖的微生物、原虫、细菌内毒素及人工合成的双链 RNA 等都可以诱导细胞产生干扰素，其中诱生能力最强的是病毒和人工合成的双链 RNA。受干扰素诱生剂作用的淋巴细胞、巨噬细胞及体细胞都能产生干扰素。干扰素是小分子量的糖蛋白，4 ℃可保存较长时间，－20 ℃可长期保存活性，50 ℃被灭活，可被蛋白酶破坏。

2. IFN的生物学活性 IFN具有多种生物活性，其作用特点是：①能抑制病毒，不能杀灭病毒。②作用具有相对的种属特异性，一般在同种细胞中的活性大于异种细胞。③对不同病毒的作用效果不同。IFN除具有抑制病毒作用外，还有免疫调节和抗肿瘤作用。

3. IFN的分类 IFN具有种属特异性，只有人IFN才能用于人体。由人类细胞诱生的IFN根据其抗原性不同分为α、β、γ三种。每种又根据其氨基酸序列的不同再分为若干亚型。目前常用的IFN－α主要由人白细胞产生，IFN－β主要由人成纤维细胞产生，IFN－γ由T细胞产生。前两者属Ⅰ型，其抗病毒作用强于免疫调节和抑制肿瘤作用，后者属Ⅱ型，其免疫调节和抑制肿瘤作用强于抗病毒作用。

4. IFN的作用机制 包括IFN诱生机制和IFN抗病毒机制两个方面。IFN的诱生是宿主细胞在病毒或诱生剂刺激下，编码IFN被激活后表达产生。IFN抗病毒不能直接发挥抗病毒作用，是通过与邻近细胞上的干扰素受体结合，经受体介导的信号转导，引发一系列生化反应，使细胞合成多种抗病毒蛋白，由抗病毒蛋白阻止病毒的合成而发挥抗病毒作用（图27－2）。抗病毒蛋白主要有2′－5′腺嘌呤核苷合成酶和蛋白激酶等，这些酶通过降解mRNA、抑制多肽链的延伸等阻断病毒蛋白的合成。①2′－5′A合成酶：是一种依赖双链RNA（dsRNA）的酶，被激活后使ATP多聚化后，形成2′－5′A，2′－5′A再激活RNA酶L或F，活化的RNA酶则可切断病毒mRNA。②蛋白激酶：也是依赖dsRNA的酶，它可磷酸化蛋白合成起始因子的α亚基（elF－2α），从而抑制病毒蛋白质的合成（图27－3）。

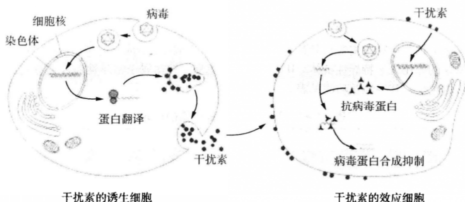


图27－2 IFN的诱生和作用

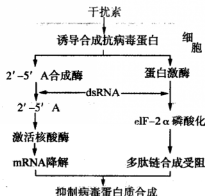


图27－3 抗病毒蛋白抑制病毒作用

（二）自然杀伤细胞

NK是存在于人外周血和淋巴组织中的一类淋巴细胞，具有杀伤病毒感染的靶细胞及肿瘤细胞的作用。NK没有特异性抗原识别受体，其杀伤作用不受MHC限制，也不依赖于特异性抗体。病毒感染早期产生的IFN可诱导NK活化。病毒感染细胞后，细胞膜上出现可被NK识别的靶物质，具体识别机制尚未阐明。NK与靶细胞作用后，一般在体内4 h即可出现杀伤效应。NK对靶细胞的杀伤与其释放的细胞毒性物质及细胞因子有关：①穿孔素：可溶解病毒感染细胞。②丝氨酸酯酶：从穿孔素在靶细胞上形成的孔洞进入细胞，通过激活核酸内切酶，使细胞DNA断裂，引起细胞凋亡。③肿瘤坏死因子（TNF-α和TNF-β）：改变靶细胞溶酶体的稳定性，使多种水解酶外漏，导致细胞死亡。

二、获得性免疫

病毒抗原一般具有较强的免疫原性，可诱导机体产生有效的体液免疫和细胞免疫。

（一）体液免疫

由于病毒在细胞内复制的特点，使体液免疫在抗病毒感染中的作用有限，主要作用于细胞外游离的病毒。机体在病毒感染后，能产生针对病毒多种抗原成分的特异性抗体，主要是IgM、IgG和IgA。IgM抗体在病毒感染后的2~3 d即可出现，约1周后IgG抗体的滴度则明显高于IgM，且可持续几个月甚至几年之久。一般经黏膜感染并在黏膜上皮细胞中复制的病毒在黏膜局部可诱生IgA抗体。抗体对细胞外游离的病毒和病毒感染细胞可通过不同方式发挥作用。

在体液中抗病毒物质主要有IFN和特异性抗体，二者的化学成分都是糖蛋白。在抗感染免疫中IFN的作用先于特异性抗体。IFN属于天然免疫，抗体属于特异性免疫。它们都属于后天获得性免疫，其特性及功能见表27-1。

表27-1 IFN与抗病毒抗体的比较

特性	IFN	抗病毒抗体
种类	α、β、γ三种	IgM、IgG和IgA
种属特异性	具有	无严格特异性
诱生物	病毒及IFN诱生剂	病毒表面抗原
出现时间	病毒感染后数小时	病毒感染3 d后
持续时间	1~3周	几个月至数年
抗病毒作用	广谱	特异性强
抗病毒机制	不能直接发挥抗病毒作用，而是诱生抗病毒蛋白，抑制病毒增殖	中和抗体抗病毒作用，依赖补体溶解靶细胞及免疫调理增强吞噬等

（二）细胞免疫

病毒一旦进入宿主细胞后，抗体则不能直接发挥抗病毒作用。对细胞内病毒的清除，主要依赖于CTL和Th细胞释放的细胞因子，主要在病毒感染的局部发挥作用。

总之，干扰素系统、NK、中核抗体及效应淋巴细胞在抗病毒免疫过程中共同发挥作用。不同病毒感染所获免疫力持续时间不同。多认为，引起全身感染并有明显病毒血症者可获得持久的甚至终生的免疫，如麻疹病毒、流行性乙型脑炎病毒等。相反，仅在细胞间扩散，不

侵入血流，抗原易变异的病毒感染后获得短暂免疫力，如流感病毒等。



讨论与思考

1. 病毒侵入机体的传播途径有哪些？
2. 病毒感染的类型有哪些？
3. 病毒持续性感染有哪几种情况？

（袁学杰）

第二十八章　病毒感染的检查与防治原则

【学习要点】 病毒感染的常用检查方法及标本的采集与处理；熟悉病毒感染的预防原则；了解病毒的分离培养技术、形态学检查及病毒感染的药物治疗。

第一节　病毒感染的检查

在临床上，病毒感染十分常见，且许多病毒感染都有流行趋势。所以，病毒感染的检查不仅用于临床确定诊断、指导治疗，而且也用于流行病学调查，为预防病毒性疾病提供科学依据。病毒的分离培养鉴定及血清学试验是病毒感染的传统检查方法，前者要求的实验室及技术条件较高，而后者又存在费时、费力等缺点，不能够完全满足临床需要。近年来，随着科学技术的进步，相继建立了一些高敏感、高特异、简便快速的检查方法，使病毒感染检查水平得到进一步提升。

一、标本的采集与送检

病毒感染临床标本的采集处理及运送环节直接影响病毒感染的检查结果，应引起高度重视。

（一）标本采集

采集标本时要根据临床诊断及病期采集合适的标本。例如，呼吸道感染一般采集鼻咽洗漱液或痰液，肠道感染多采集粪便，皮肤感染可采取病灶组织，脑内感染可采集脑脊液，病毒血症期可采血送检。做病毒分离或抗原检查的标本应在发病初期或急性期采集；做血清学诊断的标本，应采集患者急性期和恢复期标本各1份，一般恢复期血清抗体效价比急性期高出4倍或以上才有意义。

（二）标本处理及运送

准备含抗生素的50%甘油缓冲液适量，把送检的组织及粪便等标本置于其中，冷藏迅速送检，最好在1～2 h。暂时不能检查或分离培养时，须将标本置－70 ℃低温冰箱内保存。标本采集应严格无菌操作。若本身带有杂菌或可能被细菌污染的标本，如分泌物、粪便等标本，应加入高浓度青霉素、链霉素处理，已达到杀灭或抑制杂菌，提高检出率的目的。

二、病毒形态学检查

（一）光学显微镜检查

光学显微镜仅仅用于病毒包涵体的检查及某些大病毒颗粒的检查，如痘类病毒形态检

查。

（二）电子显微镜检查

1. 电镜直接检查法　此法可快速检出典型的病毒颗粒，帮助早期诊断，常用于从疱疹液、粪便或血液等标本中对疱疹病毒、甲型肝炎病毒、轮状病毒、乙型肝炎病毒颗粒的检查。

2. 免疫电镜检查法　先在制成的病毒标本悬液中加入特异性抗体，能够使病毒颗粒凝聚成团，再用电镜观察，这种方法称为免疫电镜检查法，可提高其检出阳性率。此法已在鼻病毒、冠状病毒、肝炎病毒及轮状病毒等病毒直接检查中应用。

三、病毒的分离培养

由于病毒是严格细胞内寄生，只有在活细胞内才能增殖，故实验室分离培养病毒的主要方法有动物接种、鸡胚培养、组织（细胞）培养等，可根据所分离病毒的种类及自身条件选择不同的方法。

（一）动物接种

动物接种是原始的病毒培养方法。接种途径有鼻内、皮内、皮下、腹腔、脑内等。根据病毒种类不同，选择其感染敏感动物及适宜接种途径。常用的动物有小鼠、大鼠、家兔和猴等，感染的指标是接种以后动物发病、死亡。例如，乙型脑炎病毒的分离通常用3周龄小鼠脑内接种；柯萨奇病毒分离用1～3日龄乳鼠腹腔接种。

（二）鸡胚培养

鸡胚培养是一种比较经济简便的病毒培养方法。一般采用孵化9～12 d的鸡胚，根据病毒种类不同接种于鸡胚绒毛尿囊膜、尿囊腔、羊膜腔、卵黄囊等不同部位，孵育2 d后，观察鸡胚的活动与死亡情况，收集相应组织或囊液，运用血凝和血凝抑制实验等做病毒鉴定。

（三）组织（细胞）培养

人或动物的某些细胞在一定条件下可以在实验室的培养瓶内生长，在此过程中多数病毒接种后可在培养细胞内复制增殖。常用的组织培养细胞有人胚肾细胞、猴肾细胞、HeLa细胞等。病毒在细胞内增殖可引起细胞形态学改变，称为细胞病变效应（cytopathic effect，CPE）。常见的CPE有细胞圆缩、集聚、拉丝、坏死和脱落等（图28－1），是病毒增殖重要的指标；其次可见细胞融合成多核巨细胞，如麻疹病毒、巨细胞病毒等，还有些病毒如狂犬病病毒在细胞内增殖可于胞浆或胞核内形成包涵体。有些病毒增殖后可使宿主细胞膜抗原改变，使之能与红细胞结合，这时若向培养瓶内加入红细胞，可见红细胞吸附于感染细胞膜上，据此作为病毒生长的参考。对病毒进一步分型需用特异性抗体进行血清学鉴定。

四、其他检查方法

（一）血清学检查法

传统的血清学检查方法有红细胞凝集及凝集抑制试验、病毒中和试验和补体结合试验等。近年来免疫标记技术（免疫荧光、酶、同位素等）已广泛用于病毒特异性抗原或抗体的血清学检查中。该技术具有特异性强、敏感度高、结果判断快速等诸多优点，对病毒感染的早期诊断有着重要价值。

1. 病毒抗原标志物的检查　是采用标记抗体检测标本中的病毒性抗原，进行早期诊断病毒感染，如血清中可检测乙型肝炎病毒的表面抗原等。由于免疫标记技术的发展，使病毒

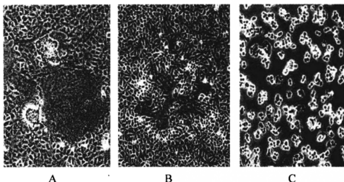


图 28 -1 细胞病变效应

A. 未感染病毒的 HeLa 细胞 B. 被柯萨奇病毒 B3 感染后，细胞变圆、皱缩，细胞折光性减弱 C. 被腺病毒感染后，细胞肿胀，折光性增强，呈葡萄状排列

学检查绕过了繁杂与费时的分离鉴定和传统的血清学检查，推动和提升了快速诊断的水平。

2. IgM 型抗病毒抗体的检查 用特异的抗原检测病毒感染者血清中的 IgM 抗体，做出疾病发生后快速诊断。由于 IgM 抗体出现早、半衰期短、消失快，故可用于疾病的早期诊断。所用抗原可以是根据编码基因片段推导的合成肽抗原，也可以是利用基因工程表达的重组抗原。一般常用 ELISA 法检测。

（二）病毒基因组检查

病毒基因组检查法主要有核酸杂交和 PCR 技术等。

1. 病毒核酸的分子杂交 为 20 世纪 70 年代发展起来的新技术。该技术比电镜、免疫酶等技术更特异、敏感且能定量和分型。由于核酸具有在一定条件下可双链解离和重组合的性质，故以标记同位素或地高辛等单链核酸作探针，可检测标本中同源或部分同源的病毒核酸。目前较常用的有斑点分子杂交法、原位分子杂交法及印迹法等，近年来酶促生物素及光促生物素标记核酸检测方法也普遍开展起来。

2. PCR 技术 该技术是近年来建立起来的一种体外基因扩增技术，它在短时间内可使目的基因扩增数百万倍，用该方法检测病毒基因组可测出极微量的病毒核酸，比常法敏感性高出约一万倍。由于该方法具有灵敏度高、特异性强、简便快速等特点，现已广泛应用于病毒基因组检查。

第二节 病毒感染的防治原则

多数人患过某种病毒性传染病或隐性感染后，都可获得一定的特异性免疫力。迄今，对于病毒感染的药物治疗效果远不如抗生素等对细菌感染的疗效，故对病毒感染的预防显得尤为重要。

一、病毒感染的预防

（一）人工自动免疫

给机体接种疫苗，刺激机体产生特异性免疫应答，预防相应感染。常用的疫苗有灭活疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗、基因工程疫苗和核酸疫苗等。

1. 灭活疫苗 此类疫苗以甲醛等灭活病毒核酸，而不影响免疫原性，且较为安全。目前常用的有狂犬病疫苗、流感疫苗、乙型脑炎疫苗等。

2. 减毒活疫苗 选用对人类低毒的病毒变异株制成。但使用活疫苗从理论上讲具有一定的潜在危险性，必须引起高度警惕。近年来用诱变法制备的流感温度敏感株减毒活疫苗已用于人体，增加了安全性。现常用的有脊髓灰质炎疫苗、麻疹疫苗、流行性腮腺炎疫苗、风疹疫苗等。

3. 亚单位疫苗 用化学方法裂解病毒，提取包膜或衣壳上的亚单位制成，称为亚单位疫苗。此疫苗既可除去全病毒疫苗的发热反应，又产生的抗体效价比全疫苗高。如提取具有免疫原性的血凝素和神经氨酸酶制备的流感亚单位疫苗。但用此法试用于制备麻疹疫苗及某些虫媒病毒疫苗时，结果不够理想，所以亚单位疫苗的应用尚需进一步研究。

4. 基因工程疫苗 亦称重组疫苗，通过对病毒的分子生物学研究，现已阐明了一些病毒保护性抗原表位及其编码基因，从而可将编码保护性抗原表位的基因克隆入载体表达，可大量制备。我国虽然对多种病毒已开展了重组疫苗的研究，但迄今广泛应用的只有乙型肝炎重组疫苗。

（二）人工被动免疫

对病毒的感染疾病进行治疗或紧急预防的人工被动免疫，常用免疫血清、胎盘球蛋白及转移因子等。用于甲型肝炎、麻疹、水痘等感染的紧急预防常注射免疫球蛋白，使接触者不出现症状或症状轻微；为预防乙型肝炎的母婴传播常应用含有高滴度的特异性乙肝免疫球蛋白（HBIg），收到了良好效果。

二、病毒感染的治疗

免疫预防是病毒感染最有效的预防方法，但在不宜使用疫苗或已发生感染的情况下，要考虑药物预防及治疗。由于病毒为严格宿主细胞内寄生的非细胞型微生物，故要求抗病毒药物既能穿入细胞、选择性地抑制病毒增殖又不损伤宿主细胞，迄今尚无十分理想的药物。近年来随着病毒分子生物学的深入研究，研制出一批对某些病毒有明显抑制作用的药物和制剂，但是大多数抗病毒药物的应用都有一定的限制。目前较常用的有以下几类。

（一）糖苷类药物

该类药物是最早用于临床的抗病毒药物，如目前常用于眼疱疹病毒感染的碘尿苷（IDU，商品名为疱疹净）等。这类药物除可作用于病毒的 DNA 外，同时也可掺入细胞 DNA 中，干扰其正常合成，故具有一定毒性。无环鸟苷（商品名为阿昔洛韦）等为新一代核苷类抗病毒药物，可对病毒感染细胞发挥抗病毒作用，对宿主细胞 DNA 的合成影响较小。最近，另一类核苷类药物拉米夫啶（3TC）在临床上已成功地用于抑制 HIV 和乙肝病毒的复制。此外利巴韦林、金刚烷胺在临床上也用于病毒（如流感病毒）感染的治疗。

（二）病毒蛋白酶抑制剂

病毒的复制依赖于宿主细胞的酶系统，而有些病毒含有自身复制酶或反转录酶及后剪接加工修饰酶。如 HBV 含有 DNA 酶；HIV 含有反转录酶。近来又发现有些病毒还具有降解大分子病毒蛋白的酶。找出抑制或阻断这些酶功能的药物是抗病毒药物设计研究的方向。把病毒的酶蛋白作为靶分子，这样有利于减少药物的副作用。例如，赛科纳瓦是 1995 年批准的第一个蛋白抑制剂，其可抑制 HIV 复制周期中晚期蛋白酶活性，影响病毒结构蛋白的合成；英迪纳瓦与瑞托纳瓦是于 1996 年批准的新一代病毒蛋白酶抑制剂，可用于治疗 HIV 感染。

（三）干扰素及其干扰素诱生剂

干扰素在抗病毒方面具有光谱性、毒性小及反复使用不会出现耐药性的生物活性，可预防和治疗呼吸道病毒感染，治疗带状疱疹、疱疹性角膜炎，也可用于治疗人乳头瘤病毒的感染，均有较好的疗效。聚肌胞为常用的干扰素诱生剂，是最有效的干扰素诱生剂，具有诱生干扰素及免疫促进作用，目前临床主要用于治疗带状疱疹、疱疹性角膜炎等，也用于治疗病毒性肝炎及出血热等疾病。此外，二乙胺基乙基葡聚糖、甘草酸、芸芝多糖等中草药也属于干扰素诱生剂。

（四）抗病毒基因治疗

早在 1978 年，就有人根据某些病毒的基因组设计了部分能特异地与其互补的寡核苷酸序列片段（又称反义核酸），在体外发现可有效地抑制劳斯（Rous）肉瘤中病毒的复制。但由于生产反义核酸制剂成本较高且不够稳定，以及在使用过程中的许多问题尚未完全解决，目前进入临床研究的还仅限于抗巨细胞病毒等少数反义核酸制剂，试用于治疗巨细胞病毒感染所致的脉络膜炎及视网膜炎。

（五）中草药

大量实验研究证实，许多中草药对病毒感染疾病有预防和治疗的作用，有些是通过增强机体免疫力而发挥抗病毒感染作用，有些是直接抑制病毒增殖。例如，板蓝根、大青叶等中草药能抑制多种病毒增殖；艾叶、苍术在组织培养中可抑制腺病毒、鼻病毒及流感病毒；贯众、胆南星可抑制疱疹病毒。中草药抗病毒作用机制尚待进一步深入研究。



讨论与思考

1. 采取分离病毒的标本和血清学诊断的标本各有何要求？病毒培养的方法主要有哪些？
2. 分组讨论病毒感染的防治原则有哪些？在日常生活中你应用了吗？
3. 临床常用的抗病毒化学药物有哪些？

（袁学杰）

第二十九章　呼吸道感染病毒

【学习要点】 流感病毒、禽流感病毒、SARS冠状病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒的主要生物学性状、致病性、免疫性及防治原则。

呼吸道感染病毒是指一大类主要以呼吸道为侵入门户，侵入呼吸道黏膜上皮组织，并引起呼吸道局部感染或呼吸道以外组织器官病变的病毒。此类病毒具有感染力强、传播快、潜伏期短及起病急等特点。据统计，在急性呼吸道感染中90%～95%由病毒引起，其中常见的有流行性感冒病毒、禽流感病毒、冠状病毒、麻疹病毒、流行性腮腺炎病毒、风疹病毒等。

第一节　流行性感冒病毒

流行性感冒病毒（influenza virus）简称流感病毒，在病毒分类上属于正黏病毒科，是流行性感冒的病原体。人类流感病毒分为甲、乙、丙三型，除引起人类流感外，还可引起动物感染，它们的生物学性状基本相似。甲型流感病毒于1933年分离成功，在引起人类流感流行上最重要，曾多次引起世界性大流行。如1918～1919年的流感世界大流行，50%的世界人口被感染，死亡人数超过2 000万，平均死亡率为3%，比第一次世界大战死亡总人数还多。流行性感冒绝非普通感冒，要注意两者的区别。

一、生物学性状

（一）形态结构

流感病毒多呈球形或丝状，球形直径为80～120 nm。初次从患者体内分离出的病毒有时呈丝状或杆状，有包膜，为单股分节段RNA病毒。其结构由内向外可分3层。

1. 内层　是病毒的核心，主要为分节段的RNA。甲型、乙型流感病毒的核酸分7～8个节段，每一个节段为一个基因组。病毒分节段复制，病毒成熟时再重新装配于子代病毒体内。因此，在病毒复制过程中易发生基因重组，导致新病毒株的出现。

2. 中层　是病毒基因编码的基质蛋白（M蛋白），位于包膜与核心之间，主要作用为保护病毒核心并维持病毒外形与结构的完整性。其免疫原性稳定，具有型的特异性。

3. 外层　是病毒的包膜，位于基质蛋白之外的双层脂质膜，其上镶嵌有两种刺突蛋白，一种呈柱状的为血凝素（HA），另一种呈蘑菇状的为神经氨酸酶（NA）。HA与病毒的吸附、穿入有关，能与人、鸡等多种红细胞发生凝集；NA有利于成熟病毒的释放和集聚病毒的扩散，故两者与病毒感染性有关。这两种结构决定了流感病毒的亚型，其免疫原性易发生

变异。

（二）分型与变异

根据流感病毒核蛋白和M蛋白抗原性的不同将其分为甲、乙、丙三型，各型流感病毒又根据其HA和NA的免疫原性不同再区分为若干亚型。从世界流感流行的资料分析表明，乙型和丙型的免疫原性较稳定，而甲型流感病毒表面的HA和NA变化最为频繁，HA变异更快。

病毒的变异与流感的流行关系密切。流感病毒抗原变异有两种形式。

1. 抗原漂移 其变异幅度小，属亚型内变异，为量变，每2～5年出现一个新的变异株。由基因组自发的点突变和人群免疫力选择所造成，引起甲型流感周期性的局部中、小型流行。

2. 抗原转变 变异幅度大，属质变，由基因组发生重新排列所造成，产生新亚型，由于人群失去原有的免疫力，可致大规模流行，甚至世界性大流行。甲型流感病毒迄今已经历过数次大变异（表29－1）。

表29－1 甲型流感病毒抗原变异引起的世界性流行

流行年代	病毒亚型	病毒株名	HA抗原	NA抗原
1934～1946	原甲型（AO）	A/PR/8/34	H0	N1
1946～1957	亚甲型（A1）	A/FM/1/47	H1	N1
1957～1968	亚洲甲型（A2）	A/Singapore/1/57	H2	N2
1968～1977	香港甲型	A/Hongkong/1/68	H3	N2
1977至今	亚甲型（AO）	A/USSR/90/77	H1	N1

（三）培养特性与抵抗力

流感病毒可在鸡胚和培养细胞中增殖，病毒在其中增殖后不引起明显的病变，需用红细胞凝集试验以证实病毒的存在。抵抗力较弱，不耐热，56 ℃30 min可被灭活，0～4 ℃能存活数周，－70 ℃以下可长期保存。对干燥、紫外线、甲醛、乳酸等敏感。

二、致病性与免疫性

流感病毒的传染源主要是患者，病毒随飞沫传播而侵入易感者呼吸道黏膜上皮细胞，在细胞内增殖，引起上皮细胞的破坏、变性和脱落，黏膜充血、水肿。潜伏期为1～4 d，患者出现鼻塞、流涕、咳嗽、咽痛等上呼吸道感染的症状。发病初期2～3 d内，鼻腔分泌物中含大量病毒，传染性最强。流感病毒多在局部增殖，很少入血形成病毒血症，有的患者出现头痛、发热、乏力、全身肌肉酸痛等全身症状。婴幼儿或年老体弱者易继发细菌感染，导致肺炎，死亡率高。

病后机体产生的呼吸道局部sIgA为抗HA的中和抗体，可抵抗同型病毒的再感染。由于甲型流感病毒易变异，机体对新出现的亚型无抵抗力，故病后免疫力不牢固。

三、防治原则

流感病毒传染性强，传播迅速，同时流感病毒基因容易发生变异。因此，人类至今无法有效控制流感。在流感流行期间应避免人群聚集，必要时应戴口罩。对公共场所应进行空气

消毒，如公共场所每 100 m^3 空间可用 2～4 mL 乳酸加 10 倍水混合均匀，加热熏蒸空气，可灭活空气中的流感病毒。

免疫接种是预防流感最有效的方法，但必须与当前流行株的型别基本相同。流感疫苗有灭活疫苗和减毒活疫苗两种。我国用于流感预防的疫苗全部是灭活疫苗：全病毒灭活疫苗、裂解疫苗和亚单位疫苗。目前全球使用量最大的是裂解疫苗。减毒活疫苗目前仍处于研制阶段。目前尚无有效的治疗方法，金刚烷胺对预防流感病毒穿入和脱壳有一定作用，在发病 24～48 h 使用，可减轻患者全身中毒症状。此外，用干扰素滴鼻，及服用中草药板蓝根、大青叶等有一定疗效。并发细菌感染时，应使用抗生素

第二节　禽流感病毒

禽流感病毒（avian influenza virus，AIV）是引起禽流行性感冒的病原体。此种病毒属于 RNA 病毒的正黏病毒科，分甲、乙、丙三型，其中甲型流感病毒多发于禽类，一些亚型也可感染猪、马、海豹及鲸等各种哺乳动物及人类。

一、生物学特性

禽流感病毒一般呈球形，直径为 80～120 nm，有包膜。包膜表面有钉状血凝素（HA）和蘑菇状的神经氨酸酶（NA）两种刺突，HA 和 NA 的抗原性容易发生变异。基因组为分节段单股负链 RNA。依据其外膜血凝素（H）和神经氨酸酶（N）蛋白抗原性的不同，目前可分为 15 个 H 亚型（H1～H15）和 9 个 N 亚型（N1～N9）。感染人的禽流感病毒亚型主要为 H5N1、H9N2、H7N7，其中感染 H5N1 的患者病情重，病死率高。

禽流感病毒对乙醚、氯仿、丙酮等有机溶剂均敏感，常用消毒剂也容易将其灭活。禽流感病毒对热比较敏感，65 ℃加热 30 min 或煮沸 100 ℃2 min 以上可灭活。病毒在粪便中可存活 1 周，在水中可存活 1 个月。病毒对低温抵抗力较强，在有甘油保护的情况下可保持活力 1 年以上。病毒在直射阳光下 40～48 h 即可灭活，如果用紫外线直接照射，可迅速破坏其传染性。

二、致病性与免疫性

传染源主要为患禽流感或携带禽流感病毒的家禽，另外野禽或猪也可成为传染源，许多家禽都可感染病毒发病。世界上带禽流感病毒的鸟类达 88 种，我国已在 17 种野生鸟中检测出禽流感病毒。有专家认为家庭成员同时患病的概率较大，并且随着高致病性禽流感病毒变异程度加大，不能排除将有人－人传播的可能性。传播途径是主要经呼吸道传播，通过密切接触感染的禽类及其分泌物、排泄物或受病毒污染的水等，以及直接接触病毒毒株被感染。人禽流感的发生，目前只可能是因接触的病禽而感染。一般认为任何年龄均具有易感性，但 12 岁以下儿童发病率较高，病情较重。与不明原因病死家禽或感染、疑似感染禽流感家禽密切接触人员为高危人群。禽流感早期表现类似普通流感，主要为发热、流涕、鼻塞、咳嗽、咽痛、头痛、全身不适。体温大多持续在 39 ℃以上，热程 1～7 d，多数为 2～3 d。部分患者可有恶心、腹痛、腹泻、稀水样便等消化道症状。

三、防治原则

近一段时间以来，世界部分国家和地区暴发禽流感疫情。在没有特效疫苗和药物出现之

前，做好自我防护成为个人预防禽流感的最有效方法。

鉴于禽流感的传播特点，个人预防禽流感应该注意以下几点：首先，注意饮食卫生。食用禽蛋、禽肉要彻底煮熟，禽蛋表面的粪便应当洗净，加工保存这类食物要生熟分开；第二，避免接触水禽、候鸟等易于携带禽流感病毒的动物；第三，如果条件允许，可以接种流感疫苗。健康的成年人和青少年可以接种减毒活疫苗，老年人、婴幼儿、孕妇和慢性病患者可以接种流感灭活疫苗。

第三节　冠状病毒

冠状病毒（coronavirus）在分类上属于冠状病毒科冠状病毒属。该属既包括一些能引起人类疾病的病毒，也包括一些能引起其他哺乳动物和禽类疾病的病毒。人冠状病毒以往是普通感冒的主要病原体，引起轻型感染，也可引起腹泻或胃肠炎。

冠状病毒呈多形性，直径为 80 ~ 160 nm，核酸为单正链 RNA，不分节段，核衣壳呈螺旋对称，有包膜，其表面有突起，电镜下病毒颗粒的外膜上存在日冕或皇冠状的突起，故命名为冠状病毒。1957 年国际病毒命名委员会正式定名这类病毒为冠状病毒科。

冠状病毒感染在世界各地普遍存在，可感染各年龄组人群，引起普通感冒和咽喉炎。某类冠状病毒还可引起成人腹泻或胃肠炎。多为自限性疾病，以往对其流行病学研究十分重视。该病毒主要经飞沫传播，流行期为冬春两季。疾病的潜伏期短，平均为 3 d，病程一般为 6 ~ 7 d，病后免疫力不强，可发生再感染。

[附] SARS 冠状病毒

SARS 冠状病毒（coronavirus SARS）是严重的急性呼吸综合征（SARS）的病原体。SARS 是 2002 年底至 2003 年上半年在世界上流行的一种急性呼吸道传染病，又称传染性非典型性肺炎。2003 年 4 月 16 日 WHO 正式宣布 SARS 的病原体是一种新的冠状病毒，称为 SARS 冠状病毒。

1. 生物学特性　SARS 冠状病毒形态与其他冠状病毒类似，有包膜，表面有刺突，形状如花冠。核心为单正链 RNA。该病毒对脂溶剂敏感，不耐热和酸，可用 0.2% ~0.5% 过氧乙酸或 10% 次氯酸钠消毒，普通消毒剂也可使其灭活。

2. 致病性与免疫性　SARS 患者可通过呼吸道分泌物、粪便及尿液排出病毒。主要通过鼻或黏膜而传播，具感染性的物质如粪便或尿液产生的气溶胶被吸入后，其中的病毒侵入黏膜也可导致感染的传播。实验证明经吸入气溶胶颗粒感染的动物与密切接触吸入飞沫感染的动物相比，前者排出病毒的时间更长，病情也更重。占发病人数 1% ~2% 的“超级传播者”可以传播数十甚至数百人，该现象可能由于患者合并其他感染，使传染性增强。

SARS 起病急，潜伏期 1 ~ 12 d，最长的一例达 14 d，发病后最快 1 d，最慢 7 ~ 10 d 发展为肺炎。患者表现为发热、干咳或咳痰、胸闷、胸痛、呼吸困难等，还有的患者伴有腹泻。

3. 防治原则　SARS 的预防措施主要是隔离患者、切断传播途径及提高机体免疫力。对患者治疗主要采用支持疗法，如早期氧疗及适量激素疗法等。给予抗病毒类药物和大剂量抗生素，可防止病情发展及并发症的发生。目前已研制出灭活疫苗、基因工程疫苗，但必须通过动物安全实验和疫苗保护性实验测定后方可应用于临床。

第四节　其他常见的呼吸道病毒

一、麻疹病毒

麻疹病毒（measles virus）是引起麻疹的病原体。麻疹是冬春季儿童最常见的一种急性呼吸道传染病。其传染性强，易感者接触后90%以上会发病，因该病以全身皮肤斑丘疹为其临床特征，故称麻疹。自普遍使用麻疹减毒活疫苗以来，麻疹发病率大大降低。

（一）生物学性状

麻疹病毒的颗粒较大，呈球形，核心为完整的单股RNA，不分节段。该类病毒有包膜，其上有放射状排列的刺突，有血凝素（HA）和融合因子（F蛋白），前者与病毒吸附有关，后者可促进宿主细胞膜与病毒、细胞与细胞间的融合，形成多核巨细胞。只有一个血清型。

（二）致病性与免疫性

急性期麻疹患者为传染源，通过飞沫传播，也可通过用具、玩具间接传播。潜伏期为10～14 d，病毒由呼吸道或眼结膜侵入人体，先在呼吸道上皮细胞内增殖，随后进入血流形成第一次病毒血症。患者可表现为发热、咳嗽、流涕、流泪、眼结膜充血、口颊黏膜出现灰白色外绕红晕的黏膜斑（柯氏斑），有助于临床早期诊断。血流中的病毒继而侵入全身淋巴组织的单核/巨噬细胞系统细胞内进一步增殖后，病毒再次入血，形成第二次病毒血症，继而侵犯全身皮肤、黏膜及中枢神经系统，表现为细胞病变。此时患者全身皮肤由颈、躯干、四肢相继出现红色斑丘疹，出疹期病情最严重。数日后体温下降，皮疹渐消退，若无并发症可自愈。但患儿抵抗力低下、护理不当易并发细菌感染，最常见的并发症是肺炎，死亡率高。最严重的并发症是亚急性硬化性全脑炎（SSPE），极少数患者在儿童期感染后发展到SSPE平均需要7年，潜伏的病毒被激活，患者大脑功能发生渐进性衰退，表现为反应迟钝、运动障碍，最后导致痉挛、昏迷而死亡。

麻疹病后可获牢固免疫力，很少发生再感染。6个月以内的婴儿，因有从母体获得的自然被动免疫（IgG），故不易感。6个月至5周岁的婴幼儿易感性高，因此时从母体获得的抗体渐已消失，而自身免疫系统尚未健全。5岁后易感性下降。但近年来，由于广泛接种麻疹减毒活疫苗，麻疹发病年龄有后移现象，致使成人麻疹较以往多见，其症状不很典型。

（三）防治原则

预防麻疹的主要措施是对儿童进行人工主动免疫，麻疹病毒减毒活疫苗是目前最有效的疫苗。WHO已经将消灭麻疹列入继消灭脊髓灰质炎后的主要目标。我国自1965年开始接种麻疹疫苗以来，麻疹发病率大幅度下降。我国的免疫程序是8个月龄为初次免疫，学龄前再加强免疫一次。疫苗接种后，抗体阳转率可高达90%以上，免疫力可持续10年以上。对接触了麻疹的易感者，紧急用丙种球蛋白或胎盘球蛋白进行人工被动免疫，可防止麻疹病毒发病或减轻症状。

二、腮腺炎病毒

腮腺炎病毒（mumps virus）　是流行性腮腺炎的病原体，在世界各地均有流行。流行性腮腺炎多发于学龄前儿童，亦见于青壮年。以腮腺肿大、疼痛为主要临床特征，有时亦可累及其他唾液腺。

腮腺炎病毒仅感染人，通过直接接触、飞沫、唾液污染食具及玩具等途径传播。四季都可流行，以晚冬、早春多见。腮腺炎病毒经口、鼻侵入机体后，在上呼吸道上皮细胞内繁殖，引起局部炎症和免疫反应，增殖后的病毒进入血液循环，发生病毒血症，播散入不同器官，如腮腺、中枢神经系统等。在这些器官中病毒再度增殖并再次侵入血循环，播散至第一次未曾侵入的其他器官，引起炎症，临床呈现不同器官相继出现病变的症状。

流行性腮腺炎传染性强，潜伏期2~3周，排毒期为发病前后一周。腮腺肿大常是疾病的首发体征，主要临床症状为体温中度增高、头痛、肌痛等，持续7~10 d，腮腺常一侧先肿，2~3 d后，对侧腮腺亦出现肿大，有时肿胀仅为单侧，或腮腺肿大同时伴有颌下腺肿大，甚或仅有颌下腺肿大而无腮腺肿大。病程为1~2周。30%腮腺炎病毒感染者无临床症状。儿童感染一般症状较轻；青春期感染者，25%男性易合并睾丸炎，导致睾丸萎缩、不育；女性易合并卵巢炎。此外，腮腺炎病毒感染也可累及中枢神经系统而并发脑炎。病后可获得持久免疫力。

预防腮腺炎应及时隔离患者。疫苗接种是有效的预防措施。目前使用的是减毒活疫苗。在美国、日本等国家已经将腮腺炎病毒、麻疹病毒、风疹病毒组成三联疫苗，我国目前使用的是单价减毒活疫苗，程序是1岁初次免疫，2岁及学龄前各加强免疫一次。我国儿童也已开始接种麻风腮三联疫苗。

三、风疹病毒

风疹病毒（rubella virus）是风疹的病原体。人是风疹的唯一传染源，儿童是主要易感者。病毒经呼吸道侵入人体，潜伏期为2~3周，病毒先在上呼吸道黏膜上皮细胞增殖后进入血流而扩散到全身。表现为发热、咽痛、咳嗽、耳后及枕部淋巴结肿痛。继而在面部及两耳旁先出现浅红色斑丘疹，迅速遍及全身。病程短、并发症少。成人感染后症状较重，除出疹外，伴有关节疼痛、血小板减少、出疹后脑炎等。

风疹病毒感染最严重的危害是经垂直传播导致胎儿先天性感染。未感染过风疹病毒的孕妇，以孕期5个月内感染风疹病毒对胎儿危害最大，胎儿细胞可因感染而发生变化，引起胎儿死亡或出生后表现为先天性心脏病、耳聋、白内障、智力发育下降等畸形，这些先天损害统称为先天性风疹综合征。

隐性感染或感染风疹病毒后，机体可产生特异性的IgM、IgG，IgG能持续多年，因此风疹病毒感染后可获得牢固免疫力。我国的一项调查研究表明，育龄妇女血清中抗风疹病毒IgG阳性率为76%~98%，血清中抗风疹病毒IgG可保护胎儿免受风疹病毒感染。

为了保证优生优育，育龄妇女和学龄儿童应接种风疹疫苗。风疹病毒自然感染和疫苗接种后可获得持久免疫力。风疹减毒活疫苗是预防风疹的有效措施，常与麻疹、腮腺炎组合成三联疫苗使用。对接触风疹患者的风疹抗体阴性孕妇，应立即注射大剂量丙种球蛋白进行紧急预防。



讨论与思考

1. 简述流感病毒抗原变异与流行的关系。
2. 人是如何感染上禽流感病毒的？应如何预防？
3. 麻疹病毒、腮腺炎病毒及风疹病毒引起的并发症主要有哪些？

（王玉红）

第三十章　肠道感染病毒

【学习要点】 脊髓灰质炎病毒的生物学特性、致病性及免疫性；脊髓灰质炎病毒检查及防治原则；其他各病毒的生物学特性。

肠道感染病毒是指主要经消化道传播的病毒。小 RNA 病毒科包括 4 个属，其中肠道病毒属和鼻病毒属与人类疾病最为密切。本节主要介绍肠道病毒属。肠道病毒属根据宿主范围和致病性分为 4 个亚组即脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒（ECHO 病毒）和新肠道病毒。根据中和试验分为 1 ~ 72 个血清型，其中 72 型为甲型肝炎病毒，现单列为肝病毒属。

肠道病毒的共同特征为：病毒呈球形，直径为 20 ~ 30 nm，衣壳为 20 面体对称结构，无包膜；单股正链 RNA，具有感染性，起到 mRNA 的作用；在宿主细胞质内增殖，迅速引起细胞病变；耐乙醚，耐酸，56 ℃30 min 可灭活，对紫外线、干燥敏感，在污水或粪便中能存活数月；主要通过粪 - 口途径传播，临床表现多样化。

2008 年 3 月，在安徽阜阳地区出现多名儿童手足口病，随后在北京、重庆、广东、湖北、湖南、云南等地都发现疫情。此病主要由肠道病毒 71 型感染引起，多见于 5 岁以下患者，临床表现以发热和手、足、口腔等部位出现皮疹、溃疡为主，个别患者出现心肌炎、肺水肿、无菌性脑膜炎等严重并发症。我国现按照传染病防治规定把手足口病列入丙类传染病进行管理。

第一节　脊髓灰质炎病毒

脊髓灰质炎病毒（poliovirus）呈世界性分布，是引起脊髓灰质炎（poliomyelitis）的病原体。人受脊髓灰质炎病毒感染后大多无症状，轻者感染仅表现为上呼吸道及胃肠道症状，只有约 0.1% 的感染者因病毒侵犯中枢神经系统，破坏脊髓前角运动神经元，导致肢体肌肉弛缓性麻痹。本病多见于儿童，故又称小儿麻痹症。世界卫生组织（WHO）把脊髓灰质炎列入继天花之后第二个被消灭的传染病，目前在大部分地区已经消灭了脊髓灰质炎。

一、生物学性状

（一）形态与结构

病毒呈球形，直径为 27 ~ 30 nm，核衣壳为二十面体立体对称，无包膜，单正链 RNA，病毒的衣壳由 60 个相同的壳粒亚单位组成，每个壳粒由 VP1、VP2、VP3 和 VP4 四种不同的病毒多肽组成，VP1、VP2 和 VP3 位于壳粒表面，是病毒的中和抗原，VP1 还与病毒吸附有关；VP4 在衣壳内部与 RNA 相连接，与病毒基因组脱壳穿入和关闭宿主细胞蛋白合成有

关。此外，有一个基因组蛋白 VPg，在病毒组装和启动病毒 RNA 合成上起重要作用。

（二）培养特性

脊髓灰质炎病毒能在灵长类动物细胞中增殖，猴肾、人胚肾或人羊膜细胞等常用于细胞培养。最适生长温度为 36～37 ℃。病毒在胞浆内增殖，24 h 即出现典型的细胞病变。从溶解死亡细胞中释放出大量病毒。

（三）抗原性

脊髓灰质炎病毒有三个血清型，即Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型。应用中和试验可以明确定型，但用补体结合试验或 ELISA 法时，三型间有一定程度的交叉反应。各型病毒含有两种不同的型特异性抗原，即 D 抗原（或 N，天然的）和 C 抗原（或 H，加热的），前者为含有 RNA 的完整病毒颗粒，后者为不含 RNA 的空心颗粒。通过加热 D 型抗原能转变成 C 型抗原。

（四）抵抗力

病毒对理化因素的抵抗力较强，粪便中的病毒在室温条件下可存活数月，其感染性能维持数周，在胃肠道能耐受胃酸、蛋白酶、胆汁的作用。对热敏感，56 ℃30 min 灭活，但镁离子及有机物能增强病毒对热的耐受性。病毒对破坏包膜的乙醚和去垢（污）剂不敏感。病毒对紫外线和干燥敏感。

二、致病性和免疫性

（一）致病性

传染源为患者、无症状携带者或隐性感染者，病毒主要存在于粪便及鼻咽分泌物中，通过粪－口途径传播，15 岁以下易感染，特别是 5 岁以下儿童。脊髓灰质炎病毒经口进入胃肠道后，先在口咽部和肠道集合淋巴结中增殖，入血形成病毒血症，进而扩散至易感的网状内皮组织，病毒大量增殖，再次进入血流形成第二次病毒血症，侵入靶器官。由于机体免疫力较强，90% 以上感染者表现为隐性感染，如临床上所见的顿挫感染型（流产型）脊髓灰质炎，患者有发热、疲倦、嗜睡、头痛、恶心、呕吐、便秘、咽痛等症状，数日后则可恢复。少数病例脊髓灰质炎病毒沿周围神经轴突蔓延至中枢神经系统，感染某些类型的神经细胞，临床上出现脑膜炎症状，此为无菌性脑膜炎型脊髓灰质炎。病毒在细胞内增殖，损伤或完全破坏细胞，特别是脊髓前角运动神经细胞；严重病例，可累及灰质神经节，甚至后角和背根神经节，患者四肢常出现肌肉弛缓性麻痹，除了神经系统的病理学改变外，尚有心肌炎、淋巴增生等表现。例如，临床所见的麻痹型脊髓灰质炎；极少数患者发展为延髓麻痹，致使呼吸、心脏功能衰竭死亡。

（二）免疫性

脊髓灰质炎病毒的 VP1 表面蛋白包含几个中和病毒的抗原表位，每个表位都能诱生中和抗体，常在病毒感染后不久产生并可持续多年，主要以 sIgA 和血清中和抗体发挥作用。sIgA 可阻止病毒在口咽部、肠道内的吸附，清除病毒，防止其侵入血流；血清中和抗体（IgM、IgA 或 IgG）可阻止病毒的播散，阻止其进入神经系统。中和抗体持续时间较长，在预防疾病的发生和发展中起着重要作用。6 个月以内的婴儿可从母体获得被动免疫。

三、微生物学检查

（一）病毒分离

取患者感染早期的咽拭子、直肠拭子或粪便标本，经抗生素处理后接种人胚肾、猴肾、

Vero 等细胞，37 ℃培养 7～10 d，若出现细胞病变，应用Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型标准血清做中和试验定型。由于脑脊液标本难以分离出病毒，一般不采用。

（二）血清学检测

采集患者急性期和恢复期双份血清作中和实验或补体结合实验，若恢复期比急性期抗体高 4 倍或 4 倍以上、或者是急性期抗体阴性而恢复期抗体阳性有诊断意义。

（三）核酸检测

应用 RNA 探针进行核酸杂交试验及 RT－PCR 等方法检测病毒的 RNA，常用于快速诊断，具有敏感、特异的优点。

四、防治原则

防治原则除隔离患者、消毒患者排泄物、加强饮食卫生、保护水源等措施外，接种或口服脊髓灰质炎疫苗是预防脊髓灰质炎病毒感染唯一有效的方法。脊髓灰质炎疫苗有两种：灭活脊髓灰质炎疫苗（IPV），又称 Salk 疫苗；口服脊髓灰质炎减毒活疫苗（OPV），又称 Sabin 疫苗。二者均为三价混合疫苗（TIPV 和 TOPV）。免疫后均可产生脊髓灰质炎Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型的抗体，获得抗三个型别的免疫力。

灭活脊髓灰质炎疫苗（TIPV）是通过猴肾细胞培养病毒，经甲醛灭活制成的三价混合疫苗。其优点是：疫苗接种后诱生体液免疫，有效地阻止中枢神经系统免受野病株侵入，减少麻痹率；安全性好，不存在病毒突变和毒力回复的危险性；可与其他疫苗（如白喉、百日咳、破伤风疫苗）联合使用；可用于免疫缺陷或免疫抑制的个体；在使用活疫苗容易失败的热带地区，灭活疫苗尤其有用。其缺点是：不能产生肠道局部免疫，因此也就不能阻止野生病毒的感染；接种剂量大；次数多，费用高等。

口服脊髓灰质炎减毒活疫苗（TOPV）是由美国科学家 Sabin 等人选育出的减毒株制成的。自 1962 年在世界范围广泛应用以来，取得了良好的免疫效果。其优点是：类似自然感染，可诱发细胞免疫和体液免疫，特别是可在肠道黏膜产生 sIgA，既能降低感染率又能减少麻痹率；免疫力持久，易于实施，费用低等。其缺点是：病毒有可能突变或毒力回复，发生疫苗相关病例的危险；不能用于免疫缺陷或免疫抑制患者及其家庭成员。我国现采用三价糖丸活疫苗进行免疫，效果较好。

我国自 1986 年卫生部颁发实行 2 个月龄开始连续 3 次口服脊髓灰质炎减毒活疫苗，每次间隔一个月，4 岁时加强一次，脊髓灰质炎发病率持续下降。每年 12 月 5 日是我国预防脊髓灰质炎强化免疫日。

第二节　其他肠道感染病毒

一、轮状病毒

人类轮状病毒是引起婴幼儿及动物胃肠炎的最重要的病原体。全世界每年有 1.3 亿婴幼儿患轮状病毒腹泻，死亡 87.3 万人。1973 年 Bishop 等人首次从患急性腹泻患儿的十二指肠黏膜超薄切片中发现了病毒颗粒，形似车轮，命名为轮状病毒。1983 年我国病毒学家洪涛又发现了成人腹泻轮状病毒。

（一）生物学性状

病毒颗粒呈球形，双衣壳，无包膜。电镜下观察患者粪便标本常有 3 种类型的病毒颗

粒：光滑型颗粒、粗糙型颗粒、单层颗粒。基因组为线形、分节段的双链 RNA（dsRNA），含 11 个片段。根据组特异性抗原将轮状病毒分为 A ~ G 七个组。其中 A、B 和 C 组与人腹泻有关，其他组与哺乳动物及脊椎动物腹泻有关，其中以 A 组轮状病毒最为常见。人类轮状病毒对理化因素及外界环境有较强的抵抗力，在粪便中可存活数日至数周，耐乙醚、酸碱，56 ℃30 min 可被灭活。

（二）致病性和免疫性

有 60% 以上的婴幼儿急性胃肠炎是由轮状病毒引起，是发展中国家导致婴幼儿死亡的主要原因之一。A 组轮状病毒是世界范围内婴幼儿急性腹泻的最重要的病原体。临床显性感染多见于 6 个月至 2 岁儿童。以粪 - 口途径传播为主。潜伏期为 1 ~ 4 d。温带地区以秋、冬为流行季节。典型症状为腹泻、发热、腹痛、呕吐，最终导致脱水。其致病机制是，人受轮状病毒感染后，病毒在小肠黏膜绒毛细胞的胞浆中增殖，并损伤其转运机制。未经治疗的重病例则因脱水严重，电解质紊乱而导致死亡。B 组轮状病毒是引起成人腹泻的病原体。通过污染的水源经粪 - 口途径传播。主要感染 15 ~ 45 岁的青壮年。潜伏期为 2 d 左右，病程为 2.5 ~ 6 d。临床症状为黄水样腹泻、腹胀、恶心、呕吐，病死率低，常为自限性，可完全恢复。C 组轮状病毒在儿童腹泻中常为散发，偶见暴发流行，发病率低。

文献报道，90% 的 3 岁儿童有抗一种血清型或多种血清型轮状病毒的抗体，对同型病毒感染有保护作用。局部免疫因素如分泌型 IgA 或 IFN 在抗轮状病毒感染中起重要作用。有时机体虽有抗体存在，但仍能重复感染，这是由不同血清型造成的。

（三）微生物学检查法

轮状病毒因其特殊形态及粪便中含病毒颗粒数量大的特点，用电子显微镜检查，特别是免疫电镜检查为一种快速可靠的诊断方法，诊断率达 90 ~ 95% 以上；临床可应用 ELISA 商品试剂盒检测轮状病毒的抗原，方法简便、灵敏、快速。聚丙烯酰胺凝胶电泳是实验室常用于分析判断基因片段分布图的方法，在诊断或流行病学调查中意义重大。

（四）防治原则

预防主要是控制传染源，切断传播途径。治疗主要是及时补液，纠正酸中毒，以减少死亡率。目前尚无用于临床治疗轮状病毒感染的有效药物。

二、柯萨奇病毒和 ECHO 病毒

柯萨奇病毒（coxsackievirus）是肠道病毒属的一个亚组，有 30 个血清型。ECHO 病毒又称人类肠道致细胞病变孤儿病毒（enteri cytopathogenic human orphan virus），也是肠道病毒属成员，有 34 个血清型，但其中 10、28、34、23 等型归为其他病毒属。柯萨奇病毒和 ECHO 病毒能引起人类多种疾病，从轻型的呼吸道感染到 B 组病毒引起的心肌炎、心包炎、脑膜脑炎及严重的婴儿全身性疾病。

柯萨奇病毒的形态结构、理化性状、复制方式、致病性和流行病学等都类似于脊髓灰质炎病毒。新生小白鼠是柯萨奇病毒感染的敏感动物，根据病毒对新生小鼠的致病特点分为两个组即 A 组和 B 组。A 组病毒有 1 ~ 24 个血清型，其中 A23 归属 ECHO9；B 组病毒有 1 ~ 6 个血清型。A 组病毒感染新生小白鼠能引起骨骼肌的广泛肌炎，导致松弛性麻痹；B 组病毒则产生灶性肌炎、脑炎和较典型的坏死性脂肪炎。有些株在乳鼠和成年鼠中也产生胰腺炎、心肌炎、心内膜炎和肝炎。B 组病毒和 A 组中的少数型别（7、9、16 等）能在猴肾细胞中生长。ECHO 病毒也能在人胚肾或猴肾细胞中增殖，产生 CPE。

患者和无症状带毒者是传染源。主要传播途径为粪－口途径，潜伏期为2～9 d。人在感染早期能从咽部、粪便和血液中分离出病毒，有时能持续5～6周。多数感染者为亚临床感染。柯萨奇B组病毒引起的婴儿感染及病毒性心肌炎常能致死。

1. 无菌性脑膜炎　由柯萨奇B组病毒和常见的A7、A9以及ECHO病毒引起。临床早期症状为发热、头痛、全身不适、呕吐和腹痛、轻度麻痹，1～2 d后出现颈项强直、嗜睡等脑膜刺激症状。

2. 疱疹性咽峡炎　由柯萨奇A组的A2～A6、A8、A10引起。典型症状为发热、咽喉痛、软腭及悬雍垂周围出现水泡性溃疡损伤。

3. 手足口病　由柯萨奇A组的A16、新肠道病毒71引起，有时A5和A10也可引起。特征为口和咽溃疡、手掌和足底的水疱疹，有时可蔓延至臂部和腿部。

4. 心肌炎　成人及儿童的原发性心肌病是由柯萨奇B组病毒引起的，约占心脏病的5%。ECHO病毒1、6、9等型也可引起。新生儿感染常引起死亡，其他年龄感染者可造成明显的心脏损伤。

5. 婴儿全身性疾病　这是一种非常严重的多器官感染性疾病，受损器官包括心脏、肝脏和脑等。由柯萨奇B组病毒经胎盘感染胎儿或护理不当造成接触性感染引起。ECHO病毒某些型别也能引起。婴儿感染后常有嗜睡、吸乳困难和呕吐，伴有或不伴有发热等症状，进一步发展为心肌炎或心包炎，甚至死亡。

此外，柯萨奇病毒、ECHO病毒还可引起呼吸道感染、胃肠道疾病、胸肌痛等疾病，可能还与Ⅰ型糖尿病相关。

人体感染柯萨奇病毒和ECHO病毒后可产生特异性中和抗体，对同型病毒有持久免疫力。病毒分离取咽洗液或咽拭子、粪便、结膜拭子等标本，接种原代或传代猴肾细胞，培养5～14 d，逐日观察细胞病变，应用标准血清鉴定病毒，或接种乳鼠，A组病毒常在3～8 d内、B组病毒常在5～14 d内出现症状，再根据病理损伤和免疫学方法鉴定。血清学检查可应用免疫荧光检测细胞中的抗原，或ELISA法检测抗体。也可应用RT－PCR技术检测其特异性核酸片段。目前尚无预防和治疗柯萨奇病毒、ECHO病毒感染的疫苗和药物。

三、杯状病毒及星状病毒

早在20世纪70年代，生物学家就通过电子显微镜在患急性胃肠炎的人和动物的粪便中发现了很多病毒，如诺瓦克病毒、小圆形结构病毒（SRSV）、人杯状病毒（HuCV）及星状病毒。通过cDNA克隆的核酸序列分析，证实诺瓦克病毒和部分SRSV同属于HuCV。经流行病学调查、人志愿者试验及实验室研究证实，HuCV、SRSV和星状病毒是引起婴幼儿及成人急性胃肠炎的病原体。

病毒通过污染的食物和水源，经口感染。各年龄组均可发生。HuCV易感染婴儿及学龄儿童，潜伏期为12～72 h；SRSV感染以成人最为多见；星状病毒的潜伏期为3～4 d，病程为1～4 d，偶尔可持续2周，一般症状较轻。病毒经口进入胃肠道，并在空肠复制。主要临床症状为呕吐、腹泻、发热、腹痛、头痛等。光镜发现空肠活检组织有损伤，小肠近端的绒毛变宽、变平，淋巴细胞和嗜中性粒细胞增多。电子显微镜显示，上皮细胞仍完整，但微绒毛排列不规则，变短。星状病毒感染患者的十二指肠活检组织发现，在微绒毛下1/3的上皮细胞中有病毒颗粒存在。急性期患者的粪便中病毒可高达10^9颗粒/g。

四、新肠道病毒

新肠道病毒包括68～71型。该类病毒均能在猴肾细胞内生长。

68型是从患者支气管或肺炎儿童的呼吸道分离到的，提示它与这两种疾病相关。69型是从墨西哥的一个患者分离到的，与人疾病的关系有待研究证实。70型是急性出血性结膜炎的病原体。1969年～1971年曾在非洲和东南亚爆发流行，后来墨西哥也曾流行。急性出血性结膜炎以突发结膜下出血，从点状至片状出血，直至出血覆盖整个球结膜为特征，临床易诊断。潜伏期为1～2 d，病程为8～10 d，传染性强。多见于成人。无有效治疗方法。柯萨奇病毒A24原型的变异株也常引起急性出血性结膜炎。71型是1969年从美国加利福尼亚一个患脑炎的婴儿粪便中分离到的，后来世界各地相继报道了71型病毒的流行情况。1998年我国台湾省也发生大流行，感染者达数十万人（>30万）。71型病毒主要引起中枢神经系统疾病，如无菌性脑膜炎、脑炎、脊髓灰质炎样麻痹，死亡病例多伴有肺水肿和肺出血，也可引起手足口病。

五、肠道腺病毒

肠道腺病毒是直径为70～75 nm的20面体立体对称、无包膜的双链DNA病毒。归属于人类腺病毒F亚属，包括40和41血清型。现在已公认它们是引起婴幼儿腹泻的重要病原体之一。其中以41血清型流行最为多见。四季均可发病。临床表现以水泻为主要症状，并伴有发热。病程可持续1～2周。肠道腺病毒目前仍不能在常规人组织培养细胞上培养，但能在经腺病毒转化的人胚肾细胞系即G293细胞中复制，或用Chang结膜细胞培养。



讨论与思考

1. 试述脊髓灰质炎病毒的生物学特性、致病性及免疫性。
2. 试述脊髓灰质炎病毒的防治措施。
3. 简述柯萨奇病毒与埃可病毒所致疾病。

（袁学杰）

第三十一章 肝炎病毒

【学习要点】 HAV、HBV的生物学特性、传播途径；HBV的致病性及血清学检查

肝炎病毒是一大类能引起病毒性肝炎的病原体，目前公认的人类肝炎病毒有5种类型，包括甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒。这些病毒分别属于不同的病毒科属，均引起病毒性肝炎，但致病特点不相同。近年来还发现一些新的与人类肝炎相关的病毒，如己型肝炎病毒、庚型肝炎病毒和经输血传播性肝炎病毒（transfusion transmitted virus，TTV）等，但由于这些病毒的致病性尚未得到确定，因此本章暂不介绍。此外，还有一些病毒如巨细胞病毒、EB病毒、黄热病病毒等也可引起肝脏炎症，但不列入肝炎病毒范畴。

第一节 甲型肝炎病毒

甲型肝炎病毒（hepatitis A virus，HAV）是引起甲型肝炎的病原体，归类为小RNA病毒科嗜肝病毒属，1973年由Feinstone应用免疫电镜技术首先在急性肝炎患者粪便中发现。

一、生物学特性

（一）形态与结构

病毒颗粒呈球形，直径为27～32 nm，无包膜。病毒的核酸为单正链RNA，基因组全长7 470～7 478个核苷酸（图31－1）。衣壳呈二十面体立体对称，由60个壳微粒组成，每一壳粒由4种不同的多肽即VP1、VP2、VP3、VP4所组成，有HAV的特异性抗原HAV－Ag，可诱导机体产生抗体。

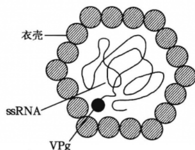


图31－1 HAV结构示意

（二）培养与动物模型

近年来，HAV的组织培养有很大进展，可不经动物传代直接在人胚二倍体细胞株中增殖，也可在人胚肾细胞、非洲绿猴肝、肾细胞中增殖，生长缓慢，不引起细胞病变。应用免疫荧光、免疫电镜及放射免疫法均可检出HAV。黑猩猩、狨猴及红面猴对HAV易感，经口或静脉注射感染HAV可发生肝炎。

（三）抵抗力

HAV可耐受60 ℃1 h，－20 ℃可存活数年，在pH值为2～10的环境中稳定，在淡水、

海水、泥沙和毛蚶中存活数日至数月。但 100 ℃5 min 可使之灭活，对甲醛和氯敏感，常用消毒剂（乙醇、石炭酸、漂白粉、甲醛等）可消除其传染性。

二、致病性

（一）传染源与传播途径

HAV 的主要传染源是患者和隐性感染者。其潜伏期为 15 ~ 50 d，病毒在潜伏期末，患者转氨酶升高前 7 ~ 10 d 开始存在于血液及粪便中，并可持续 3 ~ 4 周。随着特异性抗体的出现，血清及粪便中的病毒才逐渐消失。

HAV 主要通过粪 - 口途径传播，传染性极强。病毒通过污染的食物、水源、食具、用具、玩具、手等，直接或间接经口进入消化道而感染，最常见的方式是生食或食入未经充分加热的贝类食物而感染。另外，苍蝇和蟑螂也是传播甲型肝炎的重要媒介。因 HAV 感染后，病毒血症持续时间较短，故经输血或注射方式传播的少见。

（二）致病性

HAV 经口侵入人体，首先在口咽部或唾液腺中增殖，然后在肠黏膜与局部淋巴结中大量增殖，并侵入血流形成短暂的病毒血症，最终侵犯靶器官——肝脏。HAV 引起肝细胞损伤的机制尚不十分清楚，目前认为，除病毒的直接作用外，机体的免疫病理反应在引起肝细胞损害上起主要作用。肝细胞的免疫损伤主要由细胞免疫介导。

HAV 主要感染青少年，大多数表现为隐性或亚临床感染，少数表现为急性肝炎，临床表现为发热、乏力、食欲减退、恶心、厌油腻、肝区痛、腹胀、肝大及肝功能异常等。有黄疸型和无黄疸型，大流行时黄疸型比例较高。甲型肝炎一般为自限性疾病，预后好，不发展成慢性肝炎。

显性或隐性感染后机体均可产生抗体，血中抗 HAV 的 IgM、IgG 及局部的 sIgA 抗体均可阻止 HAV 的再感染，免疫力持久。特异性细胞免疫在消灭病毒、控制 HAV 感染中亦有重要作用。

三、微生物学检查

1. 病毒学检查 在潜伏期和急性期可用电镜观察患者粪便中的病毒颗粒或用 ELISA 法和 RIA 检测 HAV 抗原，也可用核酸杂交或 PCR 技术等检测标本中病毒核酸的存在，但不常用。

2. 血清学检查 抗体的检测有助于甲型肝炎的诊断，抗 - HAV IgM 可作为早期诊断和近期感染的指标，抗 - HAV IgG 常用于流行病学调查，用于甲型肝炎的诊断需检测双份血清，恢复期抗 - HAV IgG 滴度比急性期高 4 倍或以上才有诊断意义。

四、防治原则

（一）控制传染源及切断传播途径

加强粪便管理与水源保护，注意饮食卫生，切断粪口途径，消毒患者排泄物、食具及物品，隔离治疗患者。

（二）保护易感人群

我国使用 H2 株甲肝减毒活疫苗，用于 1 岁以上儿童或与甲型肝炎密切接触的易感者。对与甲型肝炎患者密切接触的易感者或儿童于 1 ~ 2 周内注射人血丙种球蛋白可用于甲肝的紧急预防。

第二节　乙型肝炎病毒

乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）是乙型肝炎的病原体，属于嗜肝 DNA 病毒科（Hepadnaviridae）。HBV 感染是全球性的公共卫生问题，估计全世界 HBV 携带者达 3.5 亿人之多，我国人群 HBV 携带率约为 10%，约有 1.2 亿人携带 HBV。HBV 感染后临床表现呈多样性，可表现为重症肝炎、急性肝炎、慢性肝炎或无症状携带者，其中部分慢性肝炎可演变成肝硬化或肝癌，其危害性远比甲型肝炎大。

一、生物学特性

（一）形态与结构

电镜下观察，患者血清中存在以下 3 种形态的病毒颗粒（图 31 – 2）。

1. 大球形颗粒　又称 Dane 颗粒（由 Dane 于 1970 年首先发现），为完整的乙型肝炎病毒颗粒，有传染性，直径为 42 nm，具有双层衣壳。外衣壳相当于一般病毒的包膜，由脂质双层与蛋白质组成，HBV 的表面抗原（hepatitis B surface antigen，HBsAg）镶嵌于脂质双层中。内衣壳直径为 27 nm 的 20 面体对称结构，相当于一般病毒的衣壳，内衣壳蛋白为 HBV 核心抗原（hepatitis B core antigen，HBcAg）。衣壳内部含病毒的双链 DNA 和 DNA 聚合酶等。

2. 小球形颗粒　直径为 22 nm，为一种中空颗粒，主要成分为 HBsAg，是由 HBV 在肝细胞内复制时产生过剩的 HBsAg 装配而成。不含病毒 DNA 及 DNA 聚合酶，因此无感染性。这种小球形颗粒大量存在于血流中。

管形颗粒　由小球形颗粒聚合而成，成分与小球形颗粒相同，长 100 ~ 500 nm，直径 22 nm，亦存在于血液中。

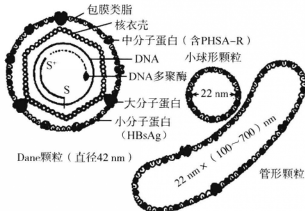


图 31 – 2　HBV 结构

（二）基因结构

HBV 的基因结构非常特殊，为双股未闭合的环状 DNA 结构，其中一段为单股，单股区的长短在不同的病毒体之间可不等，但一般不超过基因全长的一半。其长股为负股，长约 3.2 kb，另一短股为正股。负股 DNA 上有 4 个开放读码区（ORF），均为重叠基因，包括 S、

C、P和X区。S区中有S基因、前S1（Pre S1）基因和前S2（Pre S2）基因；C区中有C基因和前C基因；P区为编码多聚酶的基因；X区编码HBxAg与肝癌的发生有关。

（三）培养与动物模型

目前HBV尚不能在传统的细胞培养中分离培养，常采用细胞培养系统作为病毒DNA转染系统。如将病毒DNA导入肝癌细胞后，这些细胞能不断分泌各种抗原（如HBsAg、HBeAg、HBcAg等）成分，有些可产生Dane颗粒。

黑猩猩是对HBV最敏感的动物，但难以广泛使用。现常用鸭乙型肝炎病毒感染鸭等动物模型进行HBV的致病机制、疫苗效价和安全性及抗病毒药物的研究。

（四）抗原组成

HBV具有外衣壳抗原和内衣壳抗原。前者主要包括HBV表面抗原（HBsAg），前S1抗原（Pre S1）和前S2抗原（Pre S2），后者主要包括HBV核心抗原（HBcAg）和e抗原（hepatitis Be antigen，HBeAg）。

1. HBsAg 由S基因编码，分子质量为25 kD，其化学成分是糖脂蛋白。在患者血清中存在于小球形颗粒（最多见的形式）、管状颗粒及Dane颗粒的外衣壳上。

HBsAg有不同的亚型，各亚型之间均含有共同抗原决定簇a，此外，还有两组互相排斥的抗原决定簇d/y和w/r。按不同的组合方式构成四个基本亚型（adr、adw、ayr、ayw）。HBsAg亚型分布有明显的地区、种族差异。

HBsAg大量存在于感染者血中，是HBV感染的主要指标。它具有免疫原性，是制备疫苗的主要成分，可刺激机体产生HBs抗体（HBs－Ab），HBs－Ab是有特异性保护作用的中和抗体。血清中出现HBs－Ab被认为是乙型肝炎恢复的标志。

Pre S1和Pre S2也由S基因编码，具有吸附于肝细胞表面的决定簇，可以使HBV吸附于肝细胞表面，有利于病毒侵入细胞内。常在感染早期出现，1个月左右消失，若持续存在表示乙型肝炎转为慢性。其抗原性比HBsAg强，可刺激机体产生有中和作用的抗体，能阻止HBV侵入肝细胞。若乙型肝炎患者血清中出现此类抗体提示病情好转。

2. HBcAg 由C基因编码，分子质量为22 kD，为HBV的内衣壳成分，呈20面体排列。由于HBV以出芽方式从细胞内释放时表面包有外衣壳，故在外周血中很难检出HBcAg。HBcAg可在受感染的肝细胞表面表达，是杀伤性T细胞识别和清除感染肝细胞的靶抗原之一。HBcAg抗原性强，可刺激机体产生相应抗体（抗－HBc）。抗－HBc IgG在血清中维持时间较长，而抗－HBc IgM则提示HBV正在肝内增殖，抗－HBc IgM阴性可排除急性肝炎。

3. HBeAg e抗原是一种可溶性蛋白质，分子质量为19 kD，由前C及C基因编码，整体转录、剪切翻译而产生，游离存在于血清中。其在血液中的消长动态与病毒DNA多聚酶一致，是体内HBV复制及有传染性的指标，在急性和慢性活动肝炎患者血清中多数可检出。HBeAg也可刺激机体产生抗体（HBe－Ab），在HBeAg消失时出现，对HBV感染有一定保护作用，被认为是预后良好的征象。

近年发现有HBV的Pre C区突变株，不产生HBeAg，不被HBe－Ab及相应的致敏淋巴细胞识别而清除，可在HBe－Ab阳性的情况下仍大量复制，其血清仍具有传染性。因此HBe－Ab阳性的患者，应同时检测血清中病毒DNA以判断其预后。

另外，由病毒X基因编码的蛋白称HBxAg，可反式激活一些细胞的癌基因，可能与肝癌的发生与发展有关。

（五）抵抗力

HBV抵抗力较强，对低温、干燥、紫外线和一般消毒剂均有耐受性。高压蒸汽灭菌或

100 ℃10 min 可将其灭活。环氧乙烷、0.5%过氧乙酸、5%次氯酸钠及2%戊二醛等可消除其传染性，但仍可保留其抗原性。但须注意 HBV 不被 75%乙醇灭活。

二、致病性

（一）传染源

患者和无症状携带者是主要的传染源。乙型肝炎的潜伏期较长（30～160 d），在潜伏期、急性期、慢性活动期的患者血清中均有 HBV，具有传染性。

（二）传播途径

HBV 的传播途径主要有以下两条：

1. 血液传播　输血、输液、注射、手术、针刺、刷牙及妇科操作、做纤维内镜检查等均可传播。另外，医务人员可通过接触患者的血液等标本或被污染物品，经微小伤口而致感染。外科、检验科、口腔科、血液透析室、内镜室、传染科、肿瘤科和血库等科室人员易受感染。

2. 母婴传播　人群中约 1/3～1/2 HBV 携带者是来自母婴传播。母亲若为 HBV 携带者，孕期可经血流致胎儿宫内感染，分娩时可经产道感染新生儿，这是母婴传播的主要途径。HBsAg 与 HBeAg 同时阳性母亲的婴儿感染率为 83.3%，比单纯 HBsAg 阳性母亲的婴儿感染率（38.5%）高。故乙型肝炎表现为以母亲为核心的家庭聚集倾向。

此外，HBV 也可通过精液、阴道分泌物、月经血等传播。

（三）致病机制

乙型肝炎的病理特征是肝细胞的损伤坏死与再生，并伴有单核、淋巴细胞的浸润。HBV 的致病机制尚未完全清楚，一般认为病毒对肝细胞的直接损害并不明显，主要是其抗原成分诱发机体的免疫病理损害导致了肝细胞的破坏。其机制主要包括以下三个方面。

1. 抗体介导的免疫病理损害　HBV 感染肝细胞后，肝细胞膜上出现 HBV 特异性抗原，并可导致肝细胞膜表面自身结构的改变，暴露出肝特异性脂蛋白抗原（LSP）。HBV 抗原和 LSP 均可诱导机体产生抗体（HBV－Ab 和 LSP－Ab）。这些抗体和肝细胞上相应的抗原结合，继而通过激活补体、激活巨噬细胞、NK 细胞诱发 ADCC 作用，破坏肝细胞。

2. 细胞介导的免疫病理损害　细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL）的直接杀伤作用和迟发型超敏反应，一方面有免疫保护作用，有利于病毒的清除，另一方面却导致肝细胞的破坏。

3. 免疫复合物引起的病理损害　在部分乙型肝炎患者中，可见肝外组织器官的损害。患者体内可检出 HBsAg－HBsAb 复合物。此复合物可沉积于肾小球基底膜、关节滑液囊等处，激活补体，诱发Ⅲ型超敏反应，导致肾小球肾炎、关节炎、皮疹及血管炎等。近年有学者发现由 HBeAg－HBeAb 所致的肾小球肾炎。另外，大量免疫复合物沉积于肝内，可使肝内小血管栓塞，大量肝细胞坏死而致重症肝炎。

乙型肝炎临床表现复杂多样，从无症状携带者到急性、慢性、重症肝炎等。临床表现主要决定于病毒和机体的免疫状态：①机体免疫功能正常，进入机体的病毒数量较少，仅少部分肝细胞受损，病毒最终被清除，患者表现为隐性感染或急性肝炎。②机体的免疫功能低下，不能将病毒完全清除，致使肝细胞不断受损，则表现为慢性肝炎。如机体的免疫应答过强，短时间内导致大量肝细胞破坏，则为急性重症肝炎。③对 HBV 形成耐受，HBV 持续存在而不能诱导机体的免疫应答，则表现为无症状携带者。④部分患者可由于 HBV 的 DNA 整合入肝细胞 DNA 中，导致细胞转化而发展成肝癌。

机体抗 HBV 免疫由体液免疫和细胞免疫组成，抗体可参与破坏病毒感染的肝细胞及中

和病毒，CTL 在清除肝细胞的病毒中也有着重要作用。

三、微生物学检查

（一）免疫学检查

免疫学检查是利用血清学方法检测肝炎病毒的抗原或抗体，不仅可协助诊断和鉴别诊断，还可判断病程、疗效、预后及用于流行病学调查。

HBV 抗原、抗体的检测主要包括 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb 及 HBcAb，通称乙肝五项或“两对半”。检查方法以 RIA 和 ELISA 法最为敏感、常用。

HBsAg 阳性见于急性肝炎、慢性肝炎或无症状携带者。需结合临床表现和肝功能检查判断。急性肝炎患者血中出现 HBsAb，是肝炎恢复的标志，HBsAg 将随后消失；若 HBsAg 阳性持续 6 个月以上，则考虑已转为慢性肝炎。无症状携带者是 HBsAg 长期阳性而无症状者，这类感染者，肝穿刺活检常发现已有病变，部分携带者可发病，少部分可发展成肝硬化或肝癌。HBsAg 阳性者具有传染性，若同时有 HBeAg、HBcAb 或 HBV DNA 阳性者，传染性更强。

HBeAg 阳性是体内 HBV 复制的指标。若 HBeAg 转阴，HBeAb 出现，表示病毒停止复制，机体已获得一定免疫力。患者将恢复痊愈。但出现 Pre C 区突变者例外。

HBcAb - IgM 阳性是病毒在体内复制的指标，常出现于急性肝炎的早期，且滴度很高。而慢性肝炎时 HBcAb - IgM 可持续阳性，但滴度低。HBcAb - IgG 出现较晚，且可持续多年，是既往感染的指标。HBV 抗原抗体的检测结果与临床关系复杂，需综合分析、判断（表 31 - 1）。

表 31 - 1 HBV 抗原抗体检测结果的临床意义

HBsAg	HBsAb	HBeAg	HBeAb	HBcAb IgM	HBcAb IgG	临床意义
+	-	+	-	+	-	急性肝炎早期或慢性肝炎（有传染性）
+	-	+	-	-	+	慢性肝炎或无症状携带者（有传染性）
+	-	-	+	-	+	急性肝炎趋向恢复
+	-	-	-	-	-	HBsAg 携带者
-	-	-	-	-	+	既往感染过 HBV
-	+	-	-	-	-	接种过乙肝疫苗或感染过乙肝已恢复

注：+为阳性；-为阴性。

（二）病毒核酸检查

用核酸杂交或 PCR 技术等检测血清标本中病毒核酸的存在，是病毒感染复制的重要指标，是乙型肝炎诊断和鉴别诊断的依据。以核酸杂交法较为常用。

四、防治原则

乙型肝炎治疗尚无特效药，主要靠预防来控制此病。

（一）一般措施

加强血液及血制品的管理，禁止静脉吸毒；加强婚前检查及性教育，防止性传播 HBV；住院患者普查 HBsAg，及时发现和管理传染源；各种医疗器械严格灭菌以防止医源性感染；

在手术、口腔科、内镜、妇科等医疗操作时避免意外受伤以防止医务人员感染，对偶发意外伤口及时清洗，挤出血液或组织液，及时消毒处理。

（二）特异性预防

注射乙肝疫苗是预防乙肝的最有效方法。其使用对象主要包括：①新生儿，用于阻断母婴传播，可与 HBIg 联合应用，以获得被动－自动免疫效应，效果较好。②易感婴幼儿及儿童。③高危人群：包括接触乙肝患者的医务人员及乙肝患者的家庭成员。④婚前检查对方 HBsAg 阳性者。使用方法是新生儿于出生时、出生后 1 个月、6 个月各注射 1 次共 3 次。其他使用对象参考此方法。注射高效价 HBIg，可用于 HBV 阳性的母亲所生的新生儿，以阻断母婴传播。

第三节 丙型肝炎病毒

丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）是丙型肝炎的病原体，归类于黄病毒科。HCV 感染呈全球性分布，感染率约为 3%，我国为 3.2%，多见于有输血史和静脉药瘾者，易形成慢性肝炎和病毒携带状态。

一、生物学特性

HCV 大小为 36～62nm，为单股正链 RNA 病毒，有包膜。基因组长度约 9 800 个核苷酸，分为编码区和非编码区。编码区又可分为结构区和非结构区。结构区编码结构蛋白，包括编码核心蛋白的 C 区，和编码外膜蛋白的 E1、E2 区。非结构区编码病毒的非结构蛋白。其中 E1、E2 区基因容易发生变异，致使外膜蛋白的抗原性改变，而原有抗体不能识别，病毒不易清除，是导致肝炎慢性化的原因之一。

根据世界各地分离的 HCV RNA 同源性大小，可将 HCV 分为 6 个基因型，Ⅰ型多在欧美流行，亚洲以Ⅱ型为主，Ⅲ型为辅，中东、埃及以Ⅵ型为主，南非以Ⅴ型，香港、英国以Ⅵ型多见。我国以Ⅱ型居多，目前认为此型病毒复制量大，较难治疗。

HCV 的细胞培养尚未成功。但可感染黑猩猩并在其体内连续传代，引起慢性肝炎。

HCV 对温度较敏感，加热 100 ℃ 5 min 或 60 ℃ 10 h 可将其灭活。20% 次氯酸钠可消除其传染性。在镁或锰离子存在下及碱性环境中稳定。

二、致病性

丙型肝炎患者和 HCV 隐性感染者是丙型肝炎主要的传染源。HCV 传播途径与 HBV 类似，可经输血或血制品、注射、血液透析、肾移植等途径传播，也可经性接触及母婴传播。医务人员接触患者血液以及医疗操作意外受伤等也可感染 HCV。

丙型肝炎常发生于输血后 5～12 周，多无黄疸。HCV 感染后 40%～50% 发展成为慢性肝炎，慢性者约 20% 可发展为肝硬化。少部分可诱发为肝癌。

HCV 的致病机制尚未完全阐明，一般认为与 HBV 相似。病理学检查发现，HCV 的长期存在可引起淋巴细胞（可能为细胞毒性 T 细胞）浸润，导致肝细胞破坏，部分患者可出现肾小球肾炎。

丙型肝炎患者的单核细胞及 CTL 在免疫中起着重要的防御作用。感染后可出现 IgM 和 IgG 抗体，但免疫力不强，几乎无保护力。

三、微生物学检查

常用 ELISA 法和 RIA 检测患者血清中抗 HCV IgM 或 IgG，前者阳性表示患者在急性期，若后者阳性并伴有 HCV RNA 阳性，则为丙型肝炎患者。

也可用 RT－PCR 扩增患者血清中 HCV RNA，作为 HCV 存在、复制和活动性感染的指标，以协助诊断。若血清中 HCV RNA 持续存在或反复出现，说明患者有慢性化趋势。

四、防治原则

丙型肝炎的防治与乙型肝炎类似，但目前尚无有效的疫苗。主要以管理传染源、切断传播途径为预防措施，如加强血液及血制品的管理、禁止静脉吸毒、防止医源性传播等。治疗尚缺乏特效药物，目前以 IFN－α 最为常用。

第四节　其他肝炎病毒

一、丁型肝炎病毒

意大利学者 Rizzetto 于 1977 年首先在乙型肝炎患者的肝细胞内发现一种新的抗原，当时称为 δ 因子。后证实是一种缺陷病毒，1983 年将其命名为丁型肝炎病毒（hepatitis D virus，HDV）。HDV 感染呈世界性分布，但多见于意大利和中东地区。我国乙型肝炎患者中 HDV 感染率为 0～10%，以四川等西南地区多见。

HDV 为 35～37 nm 的球形颗粒，核心为一单股环状 RNA，长度仅 1.7 kb，是已知动物病毒中最小者。可与其他嗜肝 DNA 病毒共同增殖，编码抗原 HDAg，可刺激机体产生相应抗体（抗－HD），但无保护作用。

HDV 的培养可用土拨鼠肝细胞或猴肾传代细胞。动物模型有黑猩猩、土拨鼠和北京鸭。

HDV 耐热，100 ℃ 20 min 其抗原性很少丢失，而在链蛋白酶中其抗原性可丢失 96%。

HDV 传播途径与 HBV 相同，其感染常发生于乙型肝炎患者或 HBsAg 携带者中。HDV 必须与 HBV 同时感染（共同感染）或在 HBV 感染的基础上再感染（重叠感染），才能复制增殖。共同感染或重叠感染常导致病情加重。HDV 的致病机制尚不清楚。尚无特异性预防措施，接种乙肝疫苗也可预防其感染。

二、戊型肝炎病毒

戊型肝炎病毒（hepatitis E virus，HEV）归类于杯状病毒，是经消化道传播的一种肝炎病毒。自 20 世纪 50 年代开始在世界各地引起多次流行，主要见于亚洲、非洲及美洲等发展中国家。

HEV 呈球形，直径为 27～34 nm，无包膜，其核酸为单股正链 RNA。HEV 在细胞中培养尚未成功。HEV 在 4～20 ℃时易被破坏，加热 100 ℃ 5 min、60 ℃ 10 h、紫外线照射或 20% 次氯酸钠处理后其传染性消失。有明显的季节性，常在雨季或洪水后流行。

HEV 经粪口途径传播，常因患者的粪便污染水源和食物所致。病毒经胃肠道进入血液，在肝细胞内复制，可随胆汁经粪便排出，潜伏期末和急性期初传染性最强。戊型肝炎潜伏期为 19～75 d，可表现为亚临床型或临床型，与甲型肝炎相似。青壮年多见。本病呈自限性，

常于4~6周内恢复，慢性者罕见。少部分可表现为重症肝炎，病死率高。尤其孕妇感染后，可引起流产和死胎，病死率可达10%~20%。病愈后有一定免疫力。

可用电镜检测患者粪便中的病毒颗粒，也可用ELISA法检测HEV的抗原抗体，抗-HEV IgM出现早，恢复快，可作为早期患者的诊断依据，抗-HEV IgG阳性常是既往感染的指标。预防措施与甲肝相同，以切断传播途径为主，疫苗在研制中，目前尚无特异性预防方法。



讨论与思考

1. 比较甲型、乙型及丙型肝炎的传染源及传播途径。

2. HBV的颗粒有哪几种？其形态、组成结构如何？具有致病作用的HBV颗粒是哪一种？

3. 乙肝五项包括哪些血清学指标？有何临床意义？

（蒋莉莉）

第三十二章　人类免疫缺陷病毒

【学习要点】 *HIV 的生物学特性；HIV 的传染源及传播途径；HIV 的致病性及防治原则*

人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）在分类学上属反转录病毒科慢病毒亚科，是引起获得性免疫缺陷综合征（acquired immunodeficiency syndrome，AIDS）即艾滋病的病原体。HIV 主要通过性接触、输血、注射等方式传播，感染后损伤免疫系统，引起致死性条件病原菌感染或肿瘤。自 1983 年分离出 HIV 以来，AIDS 已迅速蔓延全世界，至 2010 年底，全球约有 3 400 万人携带 HIV。艾滋病传播迅速，病情凶险，病死率高，目前已成为威胁人类健康的主要杀手。

一、生物学特性

（一）形态结构

HIV 呈球形，直径为 100～120 nm，核心为两条单股正链 RNA，并含有反转录酶、整合酶等。核酸外包绕着双层衣壳，RNA 与内层衣壳蛋白（P24）形成圆柱形类核，外衣壳蛋白（P17）的外面包被有类脂成分的双层包膜，包膜糖蛋白由 gp120 及 gp41 组成。gp120 折叠的肽链上有一些高易变区，不同株的 HIV 其高易变区氨基酸序列不同，这表现出 HIV 的高度变异性；gp120 肽链上也有些恒定区，是与宿主细胞表面 HIV 受体 - CD4 结合的部位（图 32－1）。

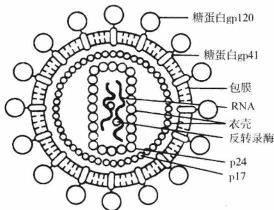


图 32－1　HIV 结构

（二）病毒的复制

细胞表面的 CD4 分子是 HIV 的主要受体，当 HIV 与易感细胞接触时，首先依靠包膜上 gp120 与易感细胞上的 $CD4^+$ 分子结合，在辅助受体的协同作用下，引起跨膜蛋白 gp41 的构型改变，进而使包膜与细胞膜发生融合，核衣壳进入细胞内并脱去衣壳，释放核酸 RNA。

病毒核心 RNA 在反转录酶作用下首先经反转录产生互补的负链 DNA，形成 RNA：DNA 复合体，再由负链 DNA 为模板合成正链 DNA，组成双链 DNA。在整合酶的协助下，双链

DNA 整合到易感细胞的染色体中，呈潜伏状态，这种整合的病毒双链 DNA 又叫前病毒 DNA。前病毒 DNA 可以长期潜伏于宿主细胞内，随细胞分裂到达子代细胞，在一些情况下被激活后，可以迅速进入复制周期。由前病毒 DNA 转录出 RNA，有些 RNA 经拼接成为病毒 mRNA，进一步翻译出病毒的衣壳蛋白和非结构蛋白，有些经加帽加尾成为病毒的基因组 RNA 也就是子代核酸，与衣壳蛋白装配成核衣壳，最后以出芽方式释放到胞外。

（三）培养特性

HIV 的分离培养常用新鲜分离的正常人 T 细胞。目前已获得一些感染 HIV 而不被杀灭的体外传代淋巴细胞系（如 T 细胞株），可用于分离 HIV，并为制备疫苗、免疫血清及诊断试剂提供有利条件。恒河猴和黑猩猩可作为 HIV 感染的动物模型，但其感染过程与产生的症状与人不同。

（四）抵抗力

HIV 对理化因素的抵抗力较弱，56 ℃加热 30 min 即被灭活。常用消毒剂 0.2% 次氯酸钠、0.1% 漂白粉、0.2% 戊二醛、0.5% 来苏、50% 乙醚、75% 乙醇等均对病毒有灭活作用。但对紫外线及电离辐射有较强的抵抗力。

二、致病性

（一）传染源与传播途径

艾滋病的传染源是 HIV 无症状携带者和艾滋病患者。HIV 主要存在于感染者的血液、精液及阴道分泌物中，在血液和精液中浓度最高。主要传播方式有以下 3 种：

1. 性接触传播　包括异性、同性间的性行为。

2. 血液传播　包括输入含 HIV 的血液或血制品、器官或骨髓移植、人工授精、静脉药瘾者共用污染的注射器及针头等传播。

3. 母婴传播　包括经胎盘、产道或经哺乳等方式引起的母婴传播。

在感染者的唾液、汗液、尿液中病毒含量极低，一般不足以引起传播。因此，与艾滋病感染者和患者的日常生活接触，如共用电话、共同进餐、握手、拥抱、礼节性接吻、公用马桶及游泳池等，不会传播艾滋病。

（二）致病机制

HIV 致病的主要特点是选择性地侵犯表达 $CD4^+$ 分子的辅助性 T 细胞，受染 T 细胞被溶解破坏，数量进行性减少，引起 $CD4^+$T 细胞缺损和功能障碍为中心的严重免疫缺陷。患者除表现为严重的细胞免疫缺陷外，还出现体液免疫功能障碍和迟发型超敏反应减弱或消失等。

HIV 感染引起 $CD4^+$T 细胞损伤的机制比较复杂，可能为：①HIV 在细胞内增殖对 T 细胞的直接损伤作用。②受染细胞膜上的 HIV 抗原被特异性 CTL 识别，从而直接杀伤受染 T 细胞，或与特异性抗体结合后，通过 ADCC 作用而破坏受染细胞。③受染细胞膜上的 gp120 与非感染细胞膜表面的 $CD4^+$ 分子结合，造成细胞融合，形成多核巨细胞而导致细胞死亡。④HIV 的某些抗原成分与细胞膜上的 MHC Ⅱ 类分子有交叉免疫反应，从而诱导自身免疫，导致 T 细胞损伤。⑤HIV 感染后诱导 $CD4^+$T 细胞的凋亡。

（三）HIV 感染的临床过程

HIV 进入机体后即开始大量增殖和释放，未经治疗的 HIV 感染者，病情可持续 10 年以上，临床上典型的 HIV 感染过程可分为以下 4 个时期：

1. 急性感染期　HIV 进入机体后，即开始大量复制，引起病毒血症，此时感染者血循

环中的T细胞减少，血清中出现HIV抗原。感染者在感染后2~4周出现发热、咽炎、淋巴结肿大、皮肤斑疹等自限性症状。一般经2~3周后，症状自行消退进入无症状潜伏期。

2. 无症状潜伏期 此期长短因人而异，平均长达10年。感染者一般无任何临床症状，或症状轻微，仅有无痛性淋巴结肿大。外周血HIV数量很低，但HIV并未被彻底清除，而是在淋巴结内持续存在并复制，患者体液及血液仍具有传染性，T细胞数量不断减少，免疫功能逐渐下降。

3. AIDS相关综合征期 又名ARC期，随着病程进展，感染时间延长，HIV复制最终造成机体免疫系统的进行性损伤，各种症状开始出现，表现为低热、全身倦怠、盗汗、体重下降、慢性腹泻及全身持续性淋巴结肿大，症状逐渐加重，一般经2个月进入AIDS期。

4. 典型AIDS期 此期患者除有AIDS相关综合征期基本表现外，还有以下4个基本特征：①严重的细胞缺陷，特别是$CD4^+$T细胞严重缺陷。②严重的机会性感染，由于机体免疫功能严重缺损，艾滋病患者的抗感染能力显著下降，一些对正常机体无明显致病作用的病毒（如巨细胞病毒、EB病毒）、细菌（如结核杆菌、鸟型结核菌）、真菌（如白假丝酵母菌、卡氏肺孢菌）等，常可造成致死性感染。③机会性肿瘤，即因免疫缺陷所引起的肿瘤，如卡波西肉瘤及恶性淋巴瘤等。④严重的全身症状，患者全身症状加重，并可出现神经系统症状，如头痛、癫痫、进行性痴呆等。大多未治疗患者往往在临床症状出现后2年内死亡。

三、微生物学检查

1. 检测抗体 可用ELISA法、免疫印迹试验、胶乳凝集试验等方法。目前常用ELISA法进行HIV抗体检测，其敏感性高，但可出现一定的假阳性反应，因此主要用于初筛试验，检测阳性者必须再做确认试验，确认试验多用免疫印迹法，该法检出针对HIV特异抗原决定簇的抗体，如HIV衣壳蛋白抗体（p24）和糖蛋白抗体（gp41、gp120/160），若血清中同时检出两种或两种以上抗体，可确诊为HIV感染。一般感染后6~12周可检出抗体，6个月后所有感染者均可检出抗体。从感染HIV到机体产生抗体的这一段时间检测不到HIV抗体，称为窗口期，虽检测不到HIV抗体，但窗口期同样具有传染性。

2. 检测病毒核酸 常用RT-PCR技术、核酸杂交等，不仅用于诊断，也可预测感染者病情进展和检测药物治疗效果。但对样本要求高，不作为常规普查。

3. 检测病毒抗原 常用ELISA法检测HIV的p24抗原，急性感染期即可检出血浆中的p24抗原，但抗体出现后通常不能检出，待发展到AIDS期，p24抗原检测又可阳性。

4. 病毒分离 从患者体内直接分离出HIV是感染的最直接证据，但病毒分离时间较长，并要求极严格的工作条件，故不宜用于临床诊断。

四、防治原则

预防艾滋病的疫苗正在研制，但由于HIV突变率较高，复制特殊，与宿主细胞DNA整合呈潜伏状态，逃避免疫系统的清除，所以给疫苗研制带来很大困难，目前尚无理想的疫苗。主要预防措施为开展广泛的宣传教育，认识艾滋病的传播方式及其严重危害性；杜绝吸毒和性滥交；加强管理艾滋病患者及HIV感染者，对高危人群实行监测；对血液及血液制品严格检测确保安全；加强国境检疫，严防艾滋病的传入。

临床上治疗AIDS主要采取鸡尾酒疗法，即用核苷类和（或）非核苷类反转录酶抑制剂与蛋白酶抑制剂组合成二联或三联疗法，针对HIV复制周期的两个关键环节抑制病毒的增

殖，能迅速降低患者血浆中的 HIV - RNA 载量，控制病情的发展，延长患者的寿命，但不能彻底清除潜伏的病毒。



讨论与思考

1. HIV 的传播途径有哪些？
2. 试分析 HIV 的致病机制。
3. 结合你自己的生活分析，可以采取哪些措施预防 HIV 感染。

（蒋莉莉）

第三十三章　虫媒病毒和出血热病毒

【学习要点】 我国常见的虫媒病毒种类；流行性乙型脑炎病毒和出血热病毒的传染源、传播途径、病后免疫力及预防。

第一节　虫媒病毒

虫媒病毒（arbovirus）也称节肢动物媒介病毒，是一大类通过吸血节肢动物（蚊、蜱、白蛉等）叮咬人、家畜及野生动物而传播相应疾病的病毒。虫媒病毒种类繁多，其中对人具有致病性的有100余种。在我国流行的虫媒病毒主要有流行性乙型脑炎病毒、登革热病毒和森林脑炎病毒等。

虫媒病毒的共同特点有：①病毒呈小球形，直径多为40～70 nm。②核酸为单股正链RNA，衣壳呈20面体对称，包膜表面有血凝素。③节肢动物既是传播媒介，又是储存宿主。④致病具有明显的季节性和严格的地方性。⑤多为人兽共患，致病力强，潜伏期短，发病急。⑥病毒抵抗力较弱，对多种理化因素敏感。

一、流行性乙型脑炎病毒

流行性乙型脑炎病毒（epidemic type B encephalitis virus）是流行性乙型脑炎（乙脑）的病原体。因日本学者首先从脑组织中分离出该病毒，故曾命名为日本乙型脑炎病毒。乙脑是通过蚊子传播的一种急性传染病，多发生于夏秋季，儿童发病率高。近年来，成人及老年人患者相对增加。该病毒主要侵犯中枢神经系统，临床表现轻重不一，死亡率高，少数幸存者可有后遗症。

（一）生物学性状

乙脑病毒具虫媒病毒的典型形态结构，呈球形，直径为35～50 nm，衣壳为立体对称，外有包膜。包膜表面有糖蛋白E和膜蛋白M。糖蛋白E即病毒血凝素，能凝集雏鸡、鸽和鹅的红细胞，其相应抗体能抑制血凝并有中和病毒的作用。

病毒在动物、鸡胚及组织细胞内均可增殖。最敏感的动物是乳鼠，鼠龄越小越易感。乳鼠脑内接种病毒后，经3～5 d的潜伏期即可出现耸耳、蜷伏、神经系统兴奋性增高和肢体痉挛等症状，不久转入麻痹期而死亡。受染乳鼠的脑组织中含有大量病毒。病毒对豚鼠、家兔、大白鼠等动物不敏感。病毒接种于鸡胚卵黄囊中48 h后可达到增殖高峰。在地鼠肾及猪肾细胞中增殖的病毒可引起明显的细胞病变（CPE）。

乙脑病毒抗原性稳定，只有一个血清型，很少变异，故疫苗接种后可获得较好的免疫保

护效应。病毒抵抗力弱，56 ℃30 min 可被灭活，对石炭酸、来苏等多种化学消毒剂也较敏感。

（二）致病性与免疫性

乙脑病毒的主要传播媒介是库蚊，其流行与蚊密度的高峰期一致，多发生于夏秋季节。南方流行季节多在6~7月，而东北地区则多为8~9月。蚊虫是病毒的长期储存宿主，可携带病毒越冬且能经卵传代。家禽、家畜，特别是幼猪等动物被带病毒蚊虫叮咬后，出现病毒血症，并成为乙脑的重要传染源。蚊吸食了有病毒血症动物的血液后再叮咬人体时便将病毒传播给人。

病毒进入人体后，在毛细血管内皮细胞等处增殖，病毒释放进入血液，产生初次病毒血症，患者可出现发热症状。病毒随血流播散至肝、脾等处的单核巨噬细胞中继续大量增殖，并再次入血，引起第二次病毒血症。多数患者有发热、寒冷、头痛等症状。绝大多数感染者的病情可不再继续发展，表现为顿挫感染，数日后可自愈。极少数患者因机体免疫力低下，病毒可穿过血-脑屏障进入脑细胞中增殖，损伤脑实质波及脑膜。患者有高热、剧烈头痛、频繁呕吐、颈项强直、惊厥或昏迷等严重的中枢神经系统症状。若治疗不及时可因中枢性呼吸衰竭或脑疝而死亡，死亡率高达10%~40%。部分患者恢复后可有痴呆、偏瘫、失语、智力减退等后遗症。

抗乙脑病毒感染免疫以体液免疫为主，但完整的血-脑屏障和细胞免疫也起重要作用。感染一周后，机体产生的IgG和IgM抗体可阻止病毒血症的发展及病毒的扩散。其中IgG抗体可维持数年之久，为主要免疫抗体。细胞免疫虽对控制感染极为重要，但亦能加重炎症反应，促进脑组织的病理损伤。患者痊愈后可获得稳定而持久的免疫力，隐性感染同样可获得免疫力。

（三）微生物学检查

临床诊断主要采用血清学方法。可用于早期诊断的方法主要有ELISA法测血清中抗乙脑病毒IgM抗体、血凝抑制试验和免疫荧光法查血液或脑脊液中的乙脑病毒抗原。

（四）防治原则

防蚊灭蚊是防治乙脑的重要环节。根本措施是对6个月至10岁以下儿童接种乙脑疫苗。流行季节前对幼猪进行预防接种，可有效控制乙脑在猪群及人群中的传播和流行。对乙脑患者，则应隔离治疗。

二、登革病毒

登革病毒（denguevirus）通过伊蚊传播，是引起登革热的病原体。登革热是一种急性传染病，在东南亚、西太平洋和中南美洲地区流行较为严重。我国南方各省也时有病例报告。由于患病后有发热、肌肉关节剧痛等症状，故俗称断骨热。

（一）生物学性状

登革病毒的形态结构与乙脑病毒相似，但体积较小，直径为17~25 nm。根据抗原性不同可分为4个血清型，各型病毒间有交叉抗原。病毒基因组编码最为重要的包膜蛋白是E蛋白。E蛋白具有型和属的特异性抗原表位，能诱导机体产生中和抗体和血凝抑制抗体，具有保护作用。该病毒易在蚊体内增殖，故可用蚊体接种培养，亦可用地鼠肾或伊蚊的传代细胞等进行培养。

（二）致病性与免疫性

登革病毒可储存于人或猴体内，伊蚊为其传播媒介。病毒以猴←蚊→人的途径进行循环

传播。经蚊虫叮咬而进入人体的病毒，先在毛细血管内皮细胞及单核细胞中增殖，然后经血流扩散而形成病毒血症。患者有发热、肌肉和关节酸痛、淋巴结肿胀、皮肤出血或休克等症状。感染者症状轻重不一，临床上分为普通型登革热和登革出血热/登革休克综合征两种类型。一般初次感染病情较轻，病程持续1周左右，但再次感染则病情较重，往往出现登革出血热/登革休克综合征，病死率较高，易与流行性出血热相混淆。其发病机制目前尚不清楚，多数学者认为是免疫病理起主要作用。病毒感染促进活化的T细胞释放炎症性淋巴因子，导致毛细血管通透性增强，使血浆渗出，引起出血和休克等严重症状。此外，登革病毒抗原和抗体复合物可激活补体，也与出血和休克的发生有关。

对不表达中和抗原表位或抗原表位不同的相关病毒株产生的非中和抗体，当与病毒结合后，抗体Fc段与细胞表面的Fc受体结合，促进细胞对病毒的吞噬，引起依赖抗体的感染增强作用，多见于登革病毒再感染。

（三）微生物学检查

微生物学检查与乙脑病毒相同，可用血凝试验、ELISA等方法检测血清抗体，恢复期抗体效价比急性期增高4倍或4倍以上，单份血清IgM阳性，均有助于登革病毒感染的早期诊断。

（四）防治原则

目前，登革疫苗尚在研究，也无特效药物治疗。预防措施主要是灭蚊及改善环境卫生、减少蚊虫的孳生和对人叮咬。

三、森林脑炎病毒

森林脑炎病毒（forest encephalitis virus）是一种经蜱传播的脑炎病毒。该病毒引起的森林脑炎为自然疫源性疾病。由于该病毒引起的疾病首先在俄罗斯的远东地区发现，以春夏季发病为主，故又称俄罗斯春夏型脑炎病毒。目前森林脑炎在世界范围内广泛分布，我国东北和西北林区也有本病流行，感染者主要以野外工作者为主。

森林脑炎病毒形态结构与乙脑病毒相似，以小白鼠的敏感性最高，多种接种途径均能使之感染。脑内接种4～5 d后即可发病。病毒在鸡胚、组织培养细胞内均可增殖。不同来源的毒株，其毒力差异较大，但其抗原性较单一。森林脑炎患者的血清与乙型脑炎和圣路易脑炎患者血清在血凝抑制试验中有交叉反应。病毒对外界的抵抗力不强，加热60 ℃10 min即可被灭活。对乙醚、来苏儿等敏感。用30%甘油可长期保存。

森林脑炎是一种中枢神经系统的急性传染病，多种野生动物均可作为该病的传染源，蜱是传播媒介。病毒不仅能在蜱体内增殖，还能经卵传代，并能在蜱体内越冬，因此，蜱既是传播媒介又是储存宿主。在自然疫源地，病毒通过蜱叮咬兽类和野鸟而在动物间增殖和循环，易感人群进入自然疫源地被叮咬而受感染。此外，病毒亦可通过胃肠道传播，感染病毒的山羊可通过乳汁排出病毒，饮用生羊奶可引起感染。人感染病毒后，大多数成为隐性感染，少数感染者经7～14 d的潜伏期后突然发病，出现高热、头痛、呕吐、颈项强直、肢体弛缓性瘫痪等症状。重症者可出现发音、吞咽困难、呼吸及循环衰竭等延髓麻痹症状，死亡率可高达20%～30%。痊愈恢复的患者中大约30%～60%留有后遗症。感染后不论是否发病均可获得持久的免疫力。

目前，森林脑炎的特异性预防方法是对有关人员接种灭活疫苗。每年需加强免疫一次。给患者早期注射多价免疫血清可减轻病情。

第二节　出血热病毒

我国已发现的出血热病毒主要有汉坦病毒和新疆出血热病毒，是流行性出血热的病原体。流行性出血热为自然疫源性疾病，可由不同科属的多种病毒引起，疾病的特征是以出血和发热为主要症状。

一、汉坦病毒

汉坦病毒（Hantaan virus）又名肾综合征出血热病毒，是流行性出血热的病原体。此病毒首先于 1978 年从韩国汉坦河附近流行性出血热疫区捕获的黑线姬鼠中分离出，随后又从患者血清中分离到该病毒，故名汉坦病毒。

流行性出血热在我国流行范围较为广泛，危害严重。主要集中在东北三省、长江中下游和黄河下游地区。

（一）生物学性状

病毒体具多形态性，但主要呈圆形或椭圆形，平均直径约为 120 nm。基因组为单股负链 RNA，有包膜。包膜表面镶嵌的 G1 和 G2 两种糖蛋白刺突，具有血凝活性，能凝集禽类红细胞。

易感动物有多种，如黑线姬鼠、长爪沙鼠、大白鼠和小白鼠等。实验感染后可在鼠肺、肾等组织中检获大量的病毒。病毒能在人胚肺细胞、非洲绿猴肾细胞、地鼠肾细胞中增殖，但病变不明显。常用免疫荧光染色法检测病毒抗原。

用中和实验可将汉坦病毒分成 6 个血清型。在我国流行的为Ⅰ型（黑线姬鼠型）和Ⅱ型（家鼠或大鼠型）。病毒对紫外线照射或脂溶剂等处理均较敏感。60 ℃1 h 可灭活病毒。

（二）致病性与免疫性

流行性出血热的流行具有明显的地域性和季节性，且与鼠类的分布及活动有关。我国的发病高峰期多为 11～12 月。黑线姬鼠、田鼠、家鼠等 20 余种啮齿类动物均可自然携带病毒，通过其唾液、尿液和粪便排出病毒后污染环境。人或动物可通过呼吸道、消化道或以直接接触等方式被感染。另外，一些螨类也可作为该病毒的传播媒介。

汉坦病毒对毛细血管内皮细胞及免疫细胞具有较强亲嗜性和侵袭力。病毒侵入人体经 2 周潜伏期后开始发病。患者起病较急，其典型临床症状为高热、出血和肾损害。发病初期患者的眼结膜、咽部、软腭等处充血，腋下及前胸等处有出血点，常伴有三痛（头痛、眼眶痛、腰痛）和三红（面、颈、上胸部潮红）。数日后病情加重，患者主要表现为多脏器出血及肾衰竭。典型的临床经过可分为发热期、低血压期、少尿期、多尿期和恢复期。发病机制除因病毒在血管内皮细胞中增殖直接引起血管损伤、血管通透性增强和微循环障碍外，还与病毒感染所引起的免疫应答异常有关，Ⅲ型与Ⅳ型超敏反应是导致肾衰竭和多脏器出血的原因之一。

感染后机体产生的 IgG 抗体可维持数年，故患者病后可获得持久的免疫力。

（三）微生物学检查

应用血清学方法检测 IgM 或 IgG，单份血清 IgM 阳性或双份血清 IgG 抗体有 4 倍或 4 倍以上增高者，可作为急性期或近期感染的指标。

（四）防治原则

灭活疫苗安全可靠，不良反应少，接种后两年保护率在 90% 以上。在抗病毒药物中选

用利巴韦林具有一定疗效。

二、新疆出血热病毒

新疆出血热病毒是引起出血热的病原体之一。新疆出血热是一种自然疫源性疾病，主要分布于有硬蜱活动的荒漠、牧场。我国新疆塔里木盆地为本病的疫源地。

(一) 生物学性状

病毒呈球形或椭圆形，直径为 90 ~ 120nm，其结构、易感动物和抵抗力与汉坦病毒相似，但抗原性、传播方式、致病性却不相同。

(二) 致病性

野生啮齿类动物、牛和马等家畜是新疆出血热的自然宿主和传染源。硬蜱是该病毒的传播媒介和储存宿主。该病以动物←蜱→人的传播方式在疫区流行。本病的流行具有严格的地域性和明显的季节性，每年 4 ~5 月蜱类大量增殖，此时也正值牧区接羔育幼的繁忙季节，人与蜱类接触机会增多。人体被蜱叮咬或通过皮肤伤口而感染，经 1 周左右的潜伏期后开始发病。其临床表现主要为发热、全身疼痛、中毒症状和出血。病后可获得持久免疫力。



讨论与思考

1. 流行性乙型脑炎病毒和出血热病毒是如何致病的？
2. 如何预防流行性乙型脑炎？

（杨荣跃）

第三十四章　其他病毒及朊粒

【学习要点】单纯疱疹病毒、人乳头瘤病毒、朊粒的发病过程；水痘－带状疱疹病毒的致病特点；狂犬病病毒的致病性及防治原则。

第一节　单纯疱疹病毒

单纯疱疹病毒（herpes simplex virus，HSV）是疱疹病毒科病毒的典型代表，因在感染急性期发生水疱性皮疹即所谓的单纯疱疹而得名。该病毒的主要特点是宿主范围广泛、复制周期短、致细胞病变作用强、且常在神经节中形成潜伏感染。

一、生物学性状

单纯疱疹病毒颗粒呈球形，直径为120～150 nm。其核心为双股线状DNA。核衣壳呈20面体立体对称，有包膜，其表面的刺突由病毒编码的糖蛋白组成。

该病毒可在多种细胞中增殖，常用原代兔肾细胞和人胚肺及人胚肾等细胞培养。病毒感染细胞后，细胞病变效应（CPE）发展迅速，表现为细胞肿胀、变圆和产生嗜酸性包涵体。

HSV有2个血清型：HSV－1和HSV－2。两型病毒的DNA有50%同源性，因此两型病毒既有型间共同抗原，也有型特异性抗原。

HSV对动物的感染范围相当广泛。常用的实验动物有家兔、豚鼠和小白鼠等。由于接种的途径不同，感染的结果也不一样。例如，脑内接种可引起疱疹性脑膜炎；角膜接种可引起疱疹性角膜炎；接种鸡胚绒毛尿囊膜可形成白斑。

二、致病性与免疫性

人是疱疹病毒的自然宿主，故在人群中感染较为普遍，患者和健康带毒者是传染源。病毒存在于疱疹病灶或健康人唾液中，主要通过直接密切接触与性接触传播，有生殖道感染的孕妇还可于分娩时传染胎儿。病毒经口腔、呼吸道和生殖器黏膜及皮肤破损处等侵入人体。HSV感染80%以上为隐性感染，显性感染只占少数，但偶尔也可产生严重甚至致死的全身性感染。感染最常见的临床症状是黏膜或皮肤局部出现疱疹。

（一）原发感染

原发感染多为隐形感染，见于6个月以后的婴幼儿，病毒在黏膜或皮肤细胞中增殖。HSV－1的原发感染常引起龈口炎、疱疹性角结膜炎、皮肤疱疹性湿疹等。HSV－2的原发感染主要引起生殖器疱疹。原发性生殖器疱疹80%由HSV－2引起，少数由HSV－1所致；

现已证实，HSV－2感染与宫颈癌的发生有密切关系。

（二）潜伏与再发感染

原发感染后机体产生的特异性免疫可清除原发感染的大部分病毒，但少数病毒可长期潜伏于神经细胞内。HSV－1潜伏于三叉神经节和颈上神经节，HSV－2潜伏于骶神经节。当人体受到各种非特异性刺激（发热、情绪紧张、月经来潮或某些病原体感染等）或免疫功能下降时，潜伏的病毒被激活并重新沿神经纤维移行至神经末梢支配的上皮细胞内增殖，引起复发性局部疱疹。

（三）先天性感染及新生儿感染

妊娠期妇女如发生原发性感染或潜伏感染的病毒被激活时，病毒可通过胎盘感染胎儿，并可诱发流产、早产、死胎或导致胎儿畸形。新生儿通过有疱疹病毒感染的产道也可受到感染，并发生新生儿疱疹。

HSV原发感染后机体产生的中和抗体可中和游离病毒，阻止病毒在体内扩散，但不能消除潜伏于神经节中的病毒和阻止复发。细胞免疫对于清除细胞内病毒有一定作用，但对潜伏于神经细胞内的病毒无作用。细胞免疫缺陷者或长期使用免疫抑制剂者可发生严重的HSV感染。

三、微生物学检查

（一）病毒分离

HSV病毒分离可采取疱疹液、唾液、结膜及角膜刮取物、阴道拭子、脑脊液等标本，接种于兔肾、人胚肾、人羊膜或猴肾等易感细胞，培养1～2 d后观察细胞病变。细胞可出现肿大、变圆或形成融合等现象。用HSV－1和HSV－2单克隆抗体做免疫荧光染色后进行鉴定。

（二）快速诊断

HSV的快速诊断可取感染部位标本，采用免疫荧光、免疫酶染色法直接检查病毒抗原，也可用核酸杂交或PCR技术检测病毒的核酸。

四、防治原则

目前对HSV感染无特异性预防方法。为了避免和减少感染，可采取以下措施：①加强卫生知识宣传，减少接触唾液、宫颈及阴道分泌物中病毒的机会。②避免有害因素对机体的刺激，以维持机体正常免疫力。③医护人员处理传染性标本时，应采取防护措施。④孕妇有HSV－2感染者，在进行剖宫产或分娩后给新生儿注射丙种球蛋白。疱疹净、阿糖胞苷等抗病毒药物对疱疹性结膜炎有效，与干扰素合用可提高疗效。对口唇疱疹、疱疹性结膜炎、生殖器疱疹等，无环鸟苷有一定疗效。

第二节　水痘－带状疱疹病毒

水痘－带状疱疹病毒（varicella－zoster virus，VZV）是一种病毒在不同时期引起的两种病变。儿童初次感染可引起水痘。潜伏多年后，到成人或中老年时则可引起带状疱疹，故称之为水痘－带状疱疹病毒。

一、生物学性状

VZV 仅有 1 个血清型，生物学性状与 HSV 相似，只在人胚或猴成纤维细胞中增殖并缓慢地产生局灶性细胞病变，受染细胞出现嗜酸性核内包涵体和多核巨细胞。一般实验动物及鸡胚对该病毒均不敏感。

知识链接

妊娠 3 个月内感染水痘病毒危害较大。因胎盘屏障尚未发育完善，母体中的病原体经胎盘侵犯胎儿，干扰其正常发育，可导致胎儿先天畸形，甚至流产、死胎，若在分娩前数天发生水痘，可导致新生儿的先天性水痘，水痘的皮疹有时酷似带状疱疹，病死率达 25% ~30%。

二、致病性与免疫性

人是 VZV 的唯一自然宿主，传染源主要是患者，皮肤是病毒的主要靶细胞。急性期水痘患者的水疱内容物及上呼吸道分泌物或带状疱疹患者的水疱内容物中均含有大量病毒。病毒借飞沫经呼吸道或直接接触传播。侵入的病毒先在局部淋巴组织中增殖后进入血流，形成第一次病毒血症，然后到达网状内皮系统的组织中大量增殖并再次入血，形成第二次病毒血症。3 ~9 岁儿童水痘的发病率最高。无免疫力的儿童初次感染后，约经 2 周潜伏期，全身皮肤即出现丘疹、水疱疹，也可发展为脓疱疹。疱疹呈向心性分布，躯干疱疹比面部和四肢要多，以斑疹、丘疹、疱疹和结痂为序，分批出现，痂盖脱落后不留疤痕。水痘病情一般较轻，但免疫缺陷或免疫功能极度低下的儿童可表现为重症水痘。20% ~30% 初次感染 VZV 的成人可并发病毒性肺炎，病情较重，甚至危及生命。孕妇患水痘的表现亦较严重，并可引起流产、死胎或胎儿畸形。

带状疱疹仅发生于有过水痘病史的人，成人和老人多发。儿童期患水痘康复后，有少量病毒潜伏于脊髓后根神经节或颅神经的感觉神经节中。成年后，当机体免疫力下降或受到某些刺激，如冷、热、创伤、药物，以及接受放射治疗、器官移植或患白血病等，潜伏的病毒被激活，并沿感觉神经轴索到达所支配的胸腹或面部皮肤细胞内增殖引起复发。由于疱疹沿感觉神经支配的皮肤分布，常成带状，故名带状疱疹。

儿童患水痘后，机体产生持久性细胞免疫和体液免疫，极少再患水痘。但体内产生的中和抗体，不能有效地清除神经节中的病毒，故不能阻止带状疱疹的发生。

对 1 岁以上未患过水痘的儿童和成人，接种 VZV 疫苗，可防止水痘感染和传播。

三、微生物学检查

水痘和带状疱疹临床症状较典型，一般不依赖实验室诊断。必要时可取疱疹液进行涂片染色，检查核内嗜酸性包涵体，或用单克隆抗体免疫荧光染色检查 VZV 抗原，有助于快速诊断。

四、防治原则

减毒活疫苗有一定预防作用，人免疫球蛋白对预防或减轻感染有一定效果。无环鸟苷、

阿昔洛韦及大剂量干扰素，能限制水痘和带状疱疹的发展和缓解局部症状。

第三节 狂犬病病毒

狂犬病病毒（rabies virus）是一种嗜神经性病毒，为人和动物狂犬病的病原体。该病是一种人兽共患传染病，主要在野生动物及家畜间流行。人体感染主要是被病兽或带病毒的动物咬伤所致。

知识链接

狂犬病病毒的毒力非常强，进入体内的病毒最终在神经细胞内增殖并可扩散到所有神经细胞引起损伤，导致中枢神经衰竭，几乎无法抢救，死亡率相当高。但如果人被患有狂犬病的犬咬伤后，迅速按要求处理伤口，立即注射狂犬病疫苗，病死率可明显下降。

一、生物学性状

狂犬病病毒体外形似子弹状，大小约为75 nm×180 nm。核心为单股负链RNA，外绕螺旋对称的蛋白质衣壳，有包膜，包膜上有许多糖蛋白刺突。

狂犬病病毒的动物宿主范围较为广泛，包括犬、猫和狼等多种动物。该病毒对神经组织具有较强的亲嗜性。在易感动物或人的中枢神经细胞中增殖时，可在胞浆内形成圆形或椭圆形的嗜酸性包涵体，称为内基小体，在狂犬病的诊断上很有价值。该病毒只有一个血清型。但近年来的研究发现，从不同动物分离的病毒株在细胞培养过程中的增殖特性和对实验动物毒力的强弱，以及病毒包膜的蛋白抗原结构均存在明显差异。

狂犬病病毒的抵抗力不强，对热、紫外线敏感，易被强酸、强碱、乙醇和乙醚等灭活。肥皂水和去垢剂亦有灭活病毒的作用。

二、致病性与免疫性

狂犬病的主要传染源是狂犬，其次为携带病毒的猫、狼或猪等动物。从发病前5 d开始，犬的唾液中就含有大量病毒，人被狂犬咬伤后，病毒随犬唾液经伤口进入人体。潜伏期一般为1～3个月，但亦有短至一周或长达数年的病例报道。潜伏期的长短取决于被咬伤部位与头部距离的远近及伤口内感染的病毒数量。进入体内的病毒先在伤口处肌细胞中增殖并由神经末梢沿神经轴索上行至中枢神经系统。病毒到达中枢神经系统后侵入神经细胞内大量增殖引起中枢神经系统损伤。同时，病毒可沿传出神经扩散至唾液腺和其他组织。患者早期症状主要有发热、不安、头痛、流涎和伤口周围有刺痛感等。继之出现典型的临床症状，主要表现为极度兴奋、烦躁不安、吞咽或饮水时喉头肌肉发生痉挛，甚至闻水声或其他轻微刺激均可引起痉挛发作，患者视水生畏，故狂犬病又称为“恐水症”。这种兴奋期典型症状持续3～5 d后，患者转入麻痹期，最后因呼吸及循环衰竭而死亡。病死率几乎达100%。

机体感染狂犬病病毒后，能产生效应T细胞和中和抗体。它们在狂犬病疫苗接种后诱生的抗狂犬病病毒感染性免疫机制中起重要作用。但病毒若侵犯中枢神经系统则无保护作用。

三、微生物学检查

人被犬和其他动物咬伤后，动物是否患狂犬病，决定是否对人采取防治措施。一般不宜

将动物立即杀死，应将其捕获隔离观察。若经 7～10 d 不发病，可认为该动物不患有狂犬病或咬人时唾液中尚无狂犬病病毒。若观察期间发病，立即将其杀死，取脑海马回部位组织涂片，用免疫荧光抗体法检查病毒抗原，同时做组织切片检查内基小体。

四、防治原则

捕杀野犬，加强家犬管理，给犬注射犬用狂犬病疫苗，是预防狂犬病的主要措施。人被动物咬伤后应采取以下措施：①立即用 20% 肥皂水、0.1% 新洁尔灭或清水反复冲洗伤口，再用碘酒及 75% 乙醇涂擦。②用高效价抗狂犬病病毒血清于伤口周围及底部进行浸润注射。③狂犬病的潜伏期一般较长，人被咬伤后及早接种疫苗可预防发病。

第四节　人乳头瘤病毒

人乳头瘤病毒（human papillomavirus，HPV）主要侵犯人的皮肤和黏膜，导致不同程度的增生性病变，引起良性疣和纤维乳头瘤，某些型别病毒感染可引起组织癌变。由于 HPV 生殖器感染主要是由性接触传播，故 HPV 也是性传播疾病的病原体之一。

一、生物学性状

HPV 呈球形，直径为 50～55 nm，衣壳呈 20 面体立体对称，其核心为双链环状 DNA，无包膜。HPV 具有宿主和组织特异性，只能感染人的皮肤和黏膜上皮细胞，在易感细胞核内增殖并可形成嗜酸性包涵体。HPV 有 100 多个型别，各型别之间的 DNA 同源性小于 50%。

二、致病性与免疫性

人是 HPV 的唯一自然宿主。HPV 主要通过接触感染者的病损部位而直接感染，也可经间接接触被病毒污染的物品而感染。生殖器感染主要由性接触传播，新生儿在通过产道时可受到感染。病毒感染仅停留于局部皮肤和黏膜中，不产生病毒血症。病毒在上皮细胞内增殖，使表皮变厚和表皮角化而形成皮肤乳头状瘤或多种疣。

不同型别 HPV 侵犯的部位和所致疾病不尽相同。HPV1、2、4、7 型主要引起手、足的跖疣和寻常疣；HPV3、10 型常引起少儿面部的扁平疣；HPV6、11 等型对黏膜上皮细胞有亲嗜性，常感染泌尿生殖道和口腔黏膜，引起尖锐湿疣和口腔及喉的乳头状瘤；HPV16、18、31、33、45、58 等型别，特别是 HPV16、18 型病毒感染与宫颈上皮内瘤样变及宫颈癌等恶性肿瘤的发生密切相关。

感染 HPV 后机体可产生特异性抗体，该抗体没有保护作用。但近来研究发现，HPV16 感染者产生的血清抗体对机体有一定保护作用。

三、微生物学检查

近来用免疫组化方法检测病变组织中的 HPV 抗原，用核酸杂交法和 PCR 技术检测 HPV 的 DNA 序列，已被广泛用于 HPV 相关疾病的诊断和致病性研究。基因工程表达的 HPV 抗原或病毒样颗粒已使 HPV 的血清学检查成为可能。

第五节 朊 粒

朊粒（prion）又称传染性蛋白粒子，是人和动物传染性海绵状脑病的病原体。其本质为正常细胞基因编码的一种构象异常的蛋白质，亦称朊蛋白（prion protein，PrP）。

一、生物学特性

朊粒是一种不含核酸和脂类的疏水性糖蛋白，相对分子质量为（2.7～3.0）$\times 10^4$。存在两种不同的分子构型，一种构型的三维结构具有4个α螺旋，没有β折叠。该构型是正常基因的产物，存在于正常组织及感染动物的组织中，在通常情况下是无害的，被称为细胞朊蛋白；另一种构型的2个α螺旋转换为4个β折叠，仅存在于感染动物的组织中，具致病性和传染性，被称为羊瘙痒病朊蛋白。PrP与目前已知的任何蛋白质都不具同源性，可能是一个独立的蛋白家族。对热、辐射、酸、碱及常用消毒剂有很强的抵抗力。

二、致病性与免疫性

朊粒所致疾病是一种人和动物致死性中枢神经系统慢性退行性疾病，多以食物链、密切接触或医源性感染等方式传播。该疾病的共同特征是：潜伏期长；一旦发病即呈慢性、进行性发展，并以死亡而告终；脑皮质神经细胞呈空泡变性和缺失、角质细胞增生、脑皮质疏松呈海绵状并有淀粉样斑块形成是其主要的病理学特征；患者以痴呆、共济失调、震颤等为主要临床表现。朊粒所致疾病的机制尚未完全阐明，一般认为，PrP^{C} 转变为 PrP^{SC} 是疾病发生的基本条件，变构的朊蛋白 PrP^{SC} 能在中枢神经细胞中大量增殖、集聚，并引起该系统出现慢性、进行性、退行性病理改变。朊粒引起的人类疾病有：库鲁病、克-雅病和致死性家族失眠症等；引起动物的疾病有：羊瘙痒病和疯牛病等。

1. 库鲁病 病变部位主要在灰质，以小脑最为严重，病理特征为神经细胞破坏，胞质内出现空泡，星形细胞显著增生，小脑颗粒细胞层中出现大量淀粉样斑块。其临床特征以小脑共济失调为主，病情呈迅速进行性发展，晚期发展为痴呆，肢体完全瘫痪，最终因吞咽困难、衰竭、感染而死亡。

2. 克-雅病 本病为人类最常见的传染性海绵状脑病。病理特征与库鲁病相似，其中海绵状空泡化是克-雅病的特征性病理改变。平均发病年龄为65岁，典型的临床表现为进展迅速的痴呆、肌肉痉挛、皮质盲和小脑共济失调，并迅速发展为半瘫、癫痫甚至昏迷，患者最终死于感染或自主性神经功能衰竭。

人类的朊粒所致疾病约有15%的患者具有遗传性，即为家族性疾病，为常染色体显性遗传，因编码PrP的基因突变所致。医源性传播主要与外科手术特别是神经外科手术时器械消毒灭菌不彻底，角膜移植或注射直接从人类脑垂体提取制备的生长激素等有关。除此之外，还有散发性病例，传播途径不明确。

三、微生物学检查

实验室可采用特异性抗体做免疫印迹法和免疫组化法检测PrP。实验需用新鲜脑组织或低温冻存的非固定脑组织。由于prion对理化因子的抵抗力强，要彻底灭活，高压蒸汽需处理1 h。用5%的次氯酸钠或1 mol/L氢氧化钠浸泡手术器械1 h。



讨论与思考

1. 简述狂犬病病毒的传染方式、致病特点及防治原则。
2. 常见的疱疹病毒有哪些？主要引起什么病？
3. 人乳头瘤病毒、朊粒引起什么病？

（杨荣跃）

第三篇　人体寄生虫学

第三十五章　人体寄生虫学概述

【学习要点】 寄生虫及其类型；宿主、寄生虫的生活史、感染阶段的概念；寄生虫与宿主的相互作用；寄生虫病的一般病原学检查和免疫学诊断方法；寄生虫病的流行特点和防治原则。

第一节　寄生虫、宿主与寄生虫的生活史及其类型

人体寄生虫学（human parasitology）是研究与人体健康有关的寄生虫的形态结构、生活史、致病性、实验室诊断技术、流行规律和防治措施，阐明寄生虫与人体及与外界环境因素之间相互关系的一门学科。也是临床医学和预防医学的一门基础学科。人体寄生虫学的内容包括医学原虫、医学蠕虫和医学节肢动物三部分。学习人体寄生虫学的目的是为了控制、消灭和预防寄生虫病的发生或降低发病率。

一、寄生现象、寄生虫与宿主的类型

（一）寄生现象

在漫长的生物进化过程中，不同生物之间逐渐形成了错综复杂的关系。凡是两种生物在一起生活的现象，称为共生（symbiosis）。在共生现象中根据两种生物之间的利害关系可粗略地分为共栖、互利共生、寄生等三种基本类型。

1. 共栖（commensalism）　指两种生物共同生活，一方受益，另一方既不受益也不受害。例如，人结肠内的结肠阿米巴以细菌为食，不侵犯组织，对人体无利亦无害。

2. 互利共生（mutualism）　指两种生物共同生活，双方相互依赖，彼此受益。例如，牛、马胃内的纤毛虫，一方面分解植物纤维获取营养，被分解的纤维有利于牛、马的消化吸收，纤毛虫的繁殖和死亡为牛、马提供了所需的蛋白质；另一方面牛、马的胃又为纤维虫提供了生存、繁殖所需的环境条件。

3. 寄生（parasitism）　两种生物共同生活，一方受益，另一方受害，受害方为受益方提供了营养和居住的场所，这种关系称为寄生或寄生现象。

（二）寄生虫及其类型

在自然界的生物进化过程中，某些低等生物逐渐失去自生生活的能力，长期或暂时性寄居于另一种生物的体内或体表获取营养，并给对方带来损害，这些低等生物称寄生虫（parasite）。根据其与宿主之间的关系可分为以下几种类型：

1. 按寄生部位不同分类　可分为体内寄生虫如蛔虫、钩虫；体外寄生虫如虱和蚤等。

2. 按寄生性质分类　①专性寄生虫：某些寄生虫在生活史中至少有一个阶段营寄生生活，如血吸虫。②兼性寄生虫：可营自生生活、亦可营寄生生活，如粪类圆线虫。③偶然寄生虫：某些寄生虫因偶然机会侵入宿主而营寄生生活，如蝇蛆。④机会致病寄生虫：常为隐性感染，当机体免疫力下降时大量繁殖致病，如肺孢子虫、微小隐孢子虫及弓形虫等。

（三）宿主及其类型

被寄生虫寄生并遭受损害的生物称为宿主（host）。依据寄生虫在宿主体内发育的不同阶段，将宿主分为：①终宿主（definitive host）：寄生虫的成虫或有性生殖阶段所寄生的宿主称为终宿主，如血吸虫的成虫寄生于人体，人就是血吸虫的终宿主。②中间宿主（inteymediate host）：寄生虫的幼虫或无性生殖阶段所寄生的宿主称为中间宿主。有些寄生虫需要两个或两个以上的中间宿主，按寄生的先后顺序分为第一中间宿主，第二中间宿主等。③保虫宿主（reservoir host）：亦称储存宿主，作为人体寄生虫病传染源的受染脊椎动物称保虫宿主，如布氏姜片虫成虫可寄生于人体小肠，亦可寄生于猪的肠道内，故人是其终宿主，猪为布氏姜片虫的保虫宿主。④转续宿主（paratenic host）：含有滞育状态寄生虫幼虫的非适宜宿主。幼虫在转续宿主体内不发育，如有机会进入适宜宿主体内，可继续发育为生活史下一虫期。例如，曼氏迭宫绦虫第二中间宿主蛙（体内含有曼氏迭宫绦虫幼虫裂头蚴）被非适宜宿主蛇、鸟或人食入，裂头蚴在其体内不发育，而当猫、狗等终宿主食入含裂头蚴的蛇、鸟肉后，裂头蚴则可继续发育为成虫。

二、寄生虫的生活史

寄生虫完成一代生长、发育、繁殖的全部过程称为寄生虫的生活史（life cycle）。寄生虫的生活史中需经历许多不同的阶段，具有感染人体能力的发育阶段称为感染阶段（infective stage）。如钩虫的感染阶段为丝状幼虫。感染阶段的寄生虫进入人体后需经一定游移至最终寄生部位，称体内移行。寄生虫种类繁多，生活史多种多样，但大致可分为以下两种类型：①直接型：有些寄生虫完成生活史不需要中间宿主，虫卵或幼虫在外界环境中发育到感染阶段后直接感染人，如寄生于人体肠道内的蛔虫、钩虫、蛲虫等。②间接型：有些寄生虫完成生活史需要中间宿主，幼虫在其体内发育到感染阶段后再经中间宿主感染人，如旋毛虫、丝虫、华支睾吸虫、猪带绦虫等。

在流行病学上，往往将直接型生活史的蠕虫称为土源性蠕虫；将间接型生活史的蠕虫称为生物源性蠕虫。

在寄生虫的生活史中有些进行无性生殖，如阿米巴原虫、阴道毛滴虫、蓝氏贾第鞭毛虫等。有些寄生虫进行有性生殖，如蛔虫、蛲虫、钩虫等。有些寄生虫，如疟原虫、弓形虫及吸虫类，兼有以上两种生殖方式才完成一代的发育，即无性生殖世代与有性生殖世代交替进行，称为世代交替。有的寄生虫在整个生活史过程都营寄生生活，如猪带绦虫、疟原虫等。而有的寄生虫只有某些发育阶段营寄生生活，如钩虫等。

第二节　寄生虫与宿主的相互作用

寄生是在一定条件下寄生虫与宿主之间的一种特定关系。寄生虫在宿主体内寄生，会对宿主产生不同的损害作用，同时宿主可对寄生虫产生不同程度的免疫力而清除虫体。其结果寄生虫可能导致形态与功能的变化，而宿主可能出现病理改变，引起寄生虫病。

一、寄生虫对宿主的作用

寄生虫在宿主的腔道、组织或细胞内寄生可引起一系列的损伤，这不仅见于蠕虫的成虫、原虫，而且也见于移行中的幼虫等，因此，寄生虫对宿主的作用是多方面的。

（一）掠夺营养

寄生虫在宿主体内生长、发育和繁殖，需要从宿主体内获取营养物质。所以寄生虫的数量越多，夺取的营养物质就越多，如蛔虫寄生于人体的小肠，以宿主半消化的食物为营养，大量虫体的寄生，可引起宿主营养不良。

（二）机械性损伤

寄生于肠道、组织或细胞内的寄生虫可堵塞腔道、压迫组织或破坏细胞，造成组织、细胞损伤，如蛔虫性肠梗阻、脑囊虫寄生于脑组织引起的癫痫、疟疾引起的贫血等。

（三）毒性作用与超敏反应

寄生虫在人体寄生，其分泌物、排泄物和死亡虫体的分解物对宿主均有毒性作用，这是寄生虫危害宿主方式中最重要的一种类型。例如，溶组织内阿米巴原虫侵入肠道生长、繁殖，其分泌的溶组织酶，可溶解组织、细胞，引起宿主肠壁溃疡和肝脓肿。另外，寄生虫的代谢产物和死亡虫体的分解物又都具有免疫原性，可使宿主致敏，引起局部或全身性超敏反应。例如，血吸虫卵内的毛蚴分泌物引起周围组织发生免疫病理变化，形成虫卵肉芽肿，而肉芽肿是血吸虫病最基本的病变，也是主要的致病因素。又如，疟原虫的抗原物质与相应抗体形成免疫复合物，沉积于肾小球毛细血管基底膜，在补体参与下引起肾小球肾炎，棘球蚴寄生于人体，当囊壁破裂时可引起宿主发生过敏性休克等。

二、宿主对寄生虫的作用

寄生虫及其产物对宿主均为异物，因此，宿主对寄生虫的入侵可产生非特异性免疫和特异性免疫，通过机体免疫反应抑制、杀伤或消灭所感染的寄生虫。

（一）非特异性免疫

非特异性免疫是在长期种系进化过程中逐渐建立起来的，受宿主遗传因素的控制，具有相对稳定性，对各种寄生虫感染均具有一定程度的抵抗作用，但没有特异性，一般也不十分强烈。先天性免疫包括有：皮肤黏膜和胎盘的屏障作用，消化液的消化作用，吞噬细胞、嗜酸粒细胞、自然杀伤细胞和补体的杀灭作用。另外宿主对某些寄生虫具有先天不感染性，如鼠感染的伯氏疟原虫不能使人感染。

（二）特异性免疫

特异性免疫是寄生虫侵入宿主体后，抗原物质刺激宿主免疫系统产生的免疫。特异性免疫对寄生虫有清除和杀伤作用，而且对同种寄生虫的再感染可产生一定的抵抗力。这种免疫随寄生虫的种类、数量及宿主的不同而产生不同的免疫效果。

1. 非消除性免疫　人体感染寄生虫后产生获得性免疫，但体内寄生虫未被完全清除，而仅表现为在一定程度上能抵抗再感染，例如，带虫免疫和伴随免疫。

（1）带虫免疫：当体内有活的寄生虫时，宿主对同种寄生虫的再感染具有一定的免疫力，若活虫消失，免疫力也随之消失，这种现象称为带虫免疫。如疟疾患者在临床症状消失后，体内仍有低密度疟原虫，机体维持一定的免疫力，对同种疟原虫再感染具有免疫作用。

（2）伴随免疫：某些蠕虫如血吸虫感染，寄生的活成虫使宿主产生特异性免疫，这种免疫对体内的成虫没有明显的影响，成虫可继续存活，但对再次入侵的童虫，有一定的抵抗力，这种活动性感染与免疫力并存的免疫状态，称为伴随免疫。

（3）超敏反应：被寄生虫抗原致敏的机体再次接触相同的抗原时，可发生异常的免疫反应，常导致机体的生理功能紊乱或组织损伤。

2. 消除性免疫　指人体感染寄生虫后产生的特异性免疫，既可清除体内寄生虫，又能完全抵抗该寄生虫的再感染，如黑热病原虫引起的皮肤型黑热病。

（三）免疫逃避

有些寄生虫能逃避宿主的免疫反应，在宿主体内继续生存，这种现象称为免疫逃避。其机制如下。

1. 抗原性改变　抗原性改变是寄生虫逃避宿主免疫效应的基本机制，抗原性改变可分为：①表面抗原发生变异：有些寄生虫在宿主体内寄生时，表面抗原发生变异，其直接影响免疫细胞的识别。例如，非洲锥虫在宿主血液内能有顺序地更换其表面的糖蛋白抗原，产生新的变异体，而宿主体内每次产生的抗体，对下一次出现的新变异体无免疫作用，虫体借此可以逃避特异性抗体的作用。②抗原伪装：寄生虫体表结合有宿主的抗原或者被宿主的自身成分包裹，妨碍了宿主免疫系统的识别，借此逃避宿主的免疫攻击。

2. 抑制或破坏宿主的免疫应答　寄生在宿主体内的寄生虫释放出的可溶性抗原大量存在时，可以干扰宿主的免疫反应，有利于寄生虫存活下来。目前越来越多的证据已表明，寄生虫感染或在感染的某些阶段中，可引起宿主的全身性或局部免疫抑制。

3. 解剖位置的隔离　有些寄生虫可寄生在细胞内、腔道中等，特有的生理屏障可使其与机体的免疫系统相互隔离，从而逃避宿主的免疫攻击。

第三节　寄生虫病的诊断方法

寄生虫病的诊断虽可依据患者的临床症状、体征、有关影像检查结果，以及流行病学资料等作为寄生虫感染的重要线索，但实验室检查的阳性发现是寄生虫病重要的诊断依据。实验室检查主要包括病原学检查和免疫学检查。

一、病原学检查

在寄生虫感染的过程中，寄生虫的不同发育阶段可出现在宿主的粪便、血液、排泄物、分泌物或某些活体组织中，通过对这些标本的直接检查，可做病原学诊断。这是最可靠的诊断方法，可作为寄生虫病确诊的依据，如粪便检查钩虫卵、蛔虫卵、血液检查疟原虫、丝虫的微丝蚴等。

二、免疫学检查

免疫学检查常用于不能或难以检出病原体的寄生虫病以及进行寄生虫病流行病学的调

查。可采用皮内试验、各种凝集试验、荧光和酶标记技术等。近年来新发展的分子生物学诊断技术如DNA探针、PCR技术等，在寄生虫病的诊断中有明显的敏感性和特异性，而且具有早期诊断和确定现症感染等优点，为寄生虫病提供了更为可靠和有效的诊断方法。

第四节　寄生虫病的流行与防治原则

一、寄生虫病的流行环节

寄生虫病的流行与传播必须具备三个基本环节，即传染源、传播途径和易感人群。

（一）传染源

人体寄生虫病的传染源是指感染了寄生虫的人或动物，包括患者、带虫者和储存宿主（家禽、家畜及野生动物）。作为传染源，其体内存在并可排出寄生虫生活史中的某个发育阶段，且能在外界或另一宿主体内继续发育。例如，感染多种蠕虫的患者或带虫者从粪便中排出蠕虫卵；溶组织阿米巴原虫带虫者排出的包囊。这些虫卵或包囊在排出时即有感染性，或在适宜的外界环境中发育到感染阶段，当人体接触后引起感染。

（二）传播途径

传播途径指寄生虫从传染源到易感宿主的途径，常见的感染途径有：①经口感染：多种寄生虫的感染期可以通过饮食、饮水、污染的手指、玩具或其他媒介经口进入人体，这也是寄生虫最常见的感染方式，如蛔虫、鞭虫、华支睾吸虫、猪囊尾蚴等。②经皮肤感染：有的寄生虫其感染阶段可主动地经皮肤进入人体，如土壤中钩虫的丝状蚴、水中血吸虫的尾蚴以及疥螨、蠕形螨等均可直接侵入皮肤。③经其他途径感染：有的寄生虫则通过吸血的节肢动物叮咬经皮肤进入人体，如蚊传播疟原虫、丝虫，白蛉传播利什曼原虫；亦可经其他途径感染，如弓形虫可通过胎盘传染给胎儿、疟原虫除可经蚊子叮咬感染外还可通过输血感染。

（三）易感人群

易感人群是指对寄生虫缺乏免疫力又处于易感状态的人群。人对寄生虫感染的免疫力多为带虫免疫。未经感染的人因缺乏特异性免疫力而成为易感者。易感性还与年龄有关，一般儿童的免疫力低于成年人，也与生活方式、生活习性有关。

寄生虫病的流行除与流行环节有关外，尚受生物因素、自然因素和社会因素的影响，当这三方面的因素有利于寄生虫病传播时，该地区就有可能使相当数量的人获得感染，而引起寄生虫病的流行。

二、寄生虫病的流行特点

（一）地方性

寄生虫病的流行与分布常有明显的地方性，主要与下列因素有关：①当地的气候条件：多数寄生虫病容易在温暖潮湿的地方流行而且分布较广泛。②中间宿主或媒介节肢动物的地理分布：如血吸虫的流行与其中间宿主钉螺的分布有密切关系；黑热病流行于长江以北地区，与该地区媒介昆虫白蛉的分布有关。③人群的生活习惯：如猪带绦虫病与牛带绦虫病多流行于吃生的或未煮熟的猪、牛肉的地区；华支睾吸虫病流行于习惯吃生鱼或未煮熟鱼的地区。④生产方式：如钩虫病常流行于用人粪施肥的旱地农作物地区。

（二）季节性

寄生虫病的流行往往有明显的季节性，这与生活史中需要节肢动物作为宿主或传播媒介

的寄生虫有密切的关系。此类寄生虫病的流行季节与有关节肢动物的季节消长相一致，如间日疟原虫的流行季节与中华按蚊或嗜人按蚊的活动季节一致；人源性黑热病与中华白蛉的活动规律一致。

（三）自然疫源性

有的寄生虫病可以在脊椎动物和人之间进行传播，称为人兽共患寄生虫病。在原始森林或荒漠地区，这些寄生虫可以一直在脊椎动物之间传播，人偶然进入该地区时，脊椎动物的寄生虫可通过一定的途径传播给人。这类不需要人的参与而存在于自然界的人兽共患寄生虫病具有明显的自然疫源性，这种地区称为自然疫源地。寄生虫病的这种自然疫源性不仅说明了寄生虫病在自然界中的进化过程，也同时反映了某些寄生虫病在流行病学和防治方面的复杂性。

三、寄生虫病的防治原则

（一）控制传染源

传染源是寄生虫病流行的主要环节。在流行区普查普治带虫者和患者及保虫宿主是控制传染源的重要措施。做好流动人口的监测，控制流行区传染源的输入和扩散也是必要的手段。

（二）切断传播途径

采取综合措施，加强粪便和水源管理，注意环境和个人卫生，控制和杀灭媒介节肢动物和中间宿主是切断传播途径的重要手段。

（三）保护易感人群，提高人群的免疫力

人类对人体寄生虫普遍易感，因此对人群采取必要的保护措施，加强健康教育，改变不良的饮食习惯和行为方式，提高自我保护意识是防止寄生虫感染的最直接方法。必要时用驱避剂、防护剂涂擦皮肤及预防性服用药物等，均可保护易感人群。



讨论与思考

1. 说出寄生虫及其类型和宿主的种类。
2. 寄生虫对人体有哪些危害？举例说明。
3. 寄生虫病的流行与传播必须具备那些环节？

（杨增茹）

第三十六章　医学蠕虫

【学习要点】 蛔虫、钩虫、蛲虫、丝虫的致病性及生活史。

蠕虫（hel minth）是一类多细胞无脊椎动物，借身体肌肉伸缩做蠕形运动而得名。寄生于人体的蠕虫称为医学蠕虫，主要包括：线虫、吸虫和绦虫。

第一节　线　虫

线虫（nematode）属于线形动物门的线虫纲（class Nematoda）。多数营自生生活，少数营寄生生活。常见寄生于人体的线虫有十余种。虫体呈圆柱形或线性；雌雄异体，雌虫大于雄虫，雌虫尾端多尖直，雄虫尾端多向腹面卷曲或膨大形成交合伞。

线虫基本发育过程分卵、幼虫、成虫三个阶段。根据有无中间宿主，线虫生活史分为两型：①不需中间宿主：肠道线虫多属此型，如蛔虫、鞭虫、蛲虫、钩虫等。②需中间宿主：组织内寄生线虫多属此型，如丝虫、旋毛虫、美丽筒线虫等。线虫的主要种类有蛔虫、钩虫、蛲虫、鞭虫和丝虫及旋毛虫。

一、似蚓蛔线虫

似蚓蛔线虫（ascaris lumbricoides linnaeus，1758）简称蛔虫，是人体最常见的寄生虫之一。成虫寄生于小肠，可引起蛔虫病。

（一）形态

（1）成虫：是人体肠道中最大的线虫。虫体呈长圆柱形，头端较钝，尾端较尖，形似蚯蚓。活时呈淡红色，死后呈灰白色。体表有细横纹和两条明显的侧线。口孔位于虫体顶端，周围有3个唇瓣，呈“品”字形排列。雌虫长20～35 cm，尾端尖直。雄虫长15～31 cm，尾端向腹面卷曲，有交合刺一对（图36－1）。



图36－1　蛔虫成虫

（2）虫卵：分受精卵和未受精卵两种。受精卵呈宽椭圆形，大小为（45～75）μm×（35～50）μm，卵壳表面为一层由子宫分泌的、凹凸不平的蛋白质膜，在宿主肠道内被胆汁染成棕黄色。卵壳内有一大而圆的卵细胞，在卵细胞与两端卵壳之间有新月形空隙。未受精卵呈长椭圆形，大小为（88～94）μm×（39～44）μm，卵壳与蛋白质膜均较薄，内含许多大小不等的折光性颗粒。虫卵的蛋白质膜可脱落，此时虫卵呈无色透明，应注意与其他线虫卵鉴别（图36－2）。

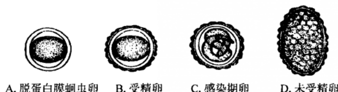


图 36-2　蛔虫卵

（二）生活史

成虫寄生于人体小肠，多见于空肠，以半消化食物为食。雌虫产的虫卵随粪便排出体外，在外界环境中，受精卵在荫蔽、潮湿、氧气充足和适宜温度（21～30℃）下，约经2周，卵内细胞发育为幼虫，再经1周，幼虫蜕皮一次，此时的虫卵称感染期卵。感染期卵被人吞入后，在小肠内孵出幼虫，幼虫侵入小肠黏膜和黏膜下层的小静脉或淋巴管，经静脉入肝，再经右心到肺，穿破肺毛细血管进入肺泡，蜕皮两次后，再沿支气管、气管移行至咽，随宿主的吞咽动作重新到达小肠，在小肠内经第4次蜕皮，逐渐发育为成虫。

从感染期卵进入人体到雌虫产卵约需2个月。雌虫每日排卵可多达24万个。成虫寿命约1年。

（三）致病性

大量幼虫在移行过程中，穿破肺毛细血管进入肺泡，可造成肺局部出血、炎性渗出和嗜酸性粒细胞浸润，引起肺蛔虫症，临床上可出现体温升高、咳嗽、哮喘、痰中带血丝。多数病例在发病后1～2周内自愈。

蛔虫对人体的致病作用主要由成虫引起。成虫寄生于小肠直接掠夺宿主的营养，加之唇齿的机械作用和代谢产物损伤肠黏膜，导致肠黏膜的炎性反应，并影响小肠的消化和吸收功能，患者可出现脐周疼痛、食欲缺乏、消化不良等，在儿童常可引起营养不良甚至发育障碍。虫体的分泌物、代谢物常使患者出现荨麻疹及夜间磨牙、惊厥等症状。

成虫有钻孔习性，当寄生环境发生变化，如宿主体温升高或食入刺激性食物，或不适当的驱虫治疗，可刺激虫体钻入开口于肠壁上的各种管道，引起各种并发症，如胆道蛔虫症、阑尾炎、胰腺炎等，其中以胆道蛔虫症为最常见。虫数多时，可引起肠梗阻。另外，还可引起肠套叠、肠穿孔等。

二、蠕形住肠线虫

蠕形住肠线虫（enterobius vermicularis linnaeus，1758）俗称蛲虫。成虫主要寄生于人体肠道的回盲部，引起蛲虫病。

（一）形态

（1）成虫：成虫细小，乳白色。头端角皮膨大形成头翼。体两侧角皮突出，称头翼。咽管末端膨大呈球状，称咽管球。雌虫大小（8～13）mm×（0.3～0.5）mm，体中部膨大，尾端直而尖细，尖细部约占体长的1/3。雄虫（2～5）mm×（0.1～0.2）mm，尾端向腹面卷曲（图36-3）。

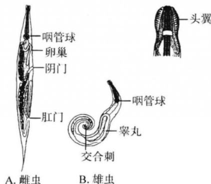


图 36-3　蛲虫成虫

(2) 虫卵：大小为 (50 ~ 60) μm × (20 ~ 30) μm，呈不对称椭圆形，一侧较扁平，另侧稍凸，无色透明，壳厚，卵内含蝌蚪期胚胎（图 36 -4）。

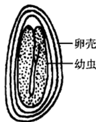


图 36 -4 蛲虫卵

(二) 生活史

成虫寄生于人体回盲部，多见于盲肠、升结肠和回肠末端，以肠内容物、组织或血液为食。雌、雄交配后，雄虫很快死亡。子宫内充满虫卵的雌虫随肠内容物移行至直肠，当宿主入睡后，部分雌虫移行至肛门外，在肛周产卵。雌虫产卵后多干枯死亡，少数可经肛门返回肠腔，偶可进入女性阴道、输卵管、尿道等，引起异位寄生。

雌虫产出的卵黏附在肛门周围皮肤上，约经 6 h，卵内幼虫发育并蜕皮 1 次，即成为感染期虫卵。虫卵被人吞食后，在小肠内孵出幼虫，并沿小肠下行至回盲部发育为成虫。自吞入感染期虫卵至发育为成虫产卵需 2 ~6 周。雌虫寿命一般为 2 ~4 周。

(三) 致病性

雌虫的产卵活动可引起肛门及会阴部皮肤瘙痒及炎症，并影响患者睡眠。搔抓时常可引起继发感染。若有异位寄生，如雌虫钻入阴道、尿道等处，可引起阴道炎、尿道炎、子宫内膜炎、输卵管炎、阑尾炎、膀胱炎等。

三、钩虫

寄生人体的钩虫主要有十二指肠钩口线虫（ancylostoma duodenale dubini，1843)，简称十二指肠钩虫；美洲板口线虫（necator americanus stiles，1902)，简称美洲钩虫。成虫寄生于小肠内，以血液为食，造成人体慢性失血，引起钩虫病。

(一) 形态

(1) 成虫：圆柱状，长约 1 cm，活时肉红色，死后灰白色。虫体前端较细，略向背侧仰曲。顶端有一口囊，在口囊腹侧缘，十二指肠钩虫有钩齿 2 对，美洲钩虫有半月形板齿 1 对。体前端有头腺 1 对，开口于口囊两侧的头感器孔，头腺能分泌抗凝素及乙酰胆碱酯酶，可阻止血液凝固。咽管壁内有 3 个咽腺，主要分泌乙酰胆碱酯酶、蛋白酶及胶原酶。雌虫末端钝直。雄虫末端膨大，形成膜质交合伞（图 36 -5)。

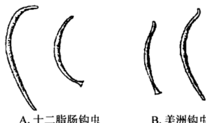


图 36 -5 钩虫成虫

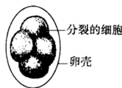


图 36 -6 钩虫卵

(2) 虫卵：大小为 (56 ~76) μm × (35 ~40) μm，椭圆形，无色透明，壳薄。随粪便排出时，卵内已含 4 ~8 个卵细胞，卵细胞与卵壳之间有明显空隙（图 36 -6)。

(二) 生活史

成虫寄生于人体小肠上段，借口囊内的钩齿或板齿咬附在肠黏膜上，以血液、组织液、肠黏膜为食。虫卵随粪便排出，在适宜温暖（25 ~30 ℃)、潮湿、荫蔽、氧气充足的疏松土

壤中，约经 24 h 可孵出第一期杆状蚴，在 48 h 内发育为第二杆状蚴，此后虫体继续发育，经 5 ~ 6 d，发育为丝状蚴，即感染期蚴。丝状蚴具有明显的向温性，当与人体皮肤接触时，活动能力明显增强，依靠机械性穿刺和酶的作用，从皮肤薄嫩处，如毛囊、汗腺孔或皮肤破损处侵入人体。丝状蚴侵入皮肤后，进入小静脉或淋巴管，随血流经右心到肺。在肺内，幼虫穿出肺毛细血管进入肺泡，再借助细支气管、支气管上皮细胞的纤毛摆动，向上移行至咽，随宿主的吞咽动作而到达小肠，经 2 次蜕皮，发育为成虫。自丝状蚴侵入人体到成虫产卵，一般需 5 ~ 7 周。成虫寿命一般为 3 ~ 5 年。

钩虫也可经口感染，若被吞入的丝状蚴进入消化道后未被杀死，可直接到达小肠发育为成虫。此外，丝状蚴偶可经胎盘侵入胎儿，或经乳汁进入婴儿体内。

（三）致病性

人体感染钩虫后，是否出现临床症状，与寄生的虫数、人体的营养状况和免疫力有关。两种钩虫的致病作用相同，但十二指肠钩虫对人的危害比美洲钩虫大。

1. 幼虫致病作用：

（1）钩蚴性皮炎：丝状蚴侵入皮肤后，数十分钟内局部皮肤出现针刺、烧灼和奇痒感，继而见红色点状丘疹，1 ~ 2 d 内呈现红肿、水疱，抓破后可流出黄色液体，俗称“粪毒”。若继发细菌感染则形成脓疱，最后结痂、脱皮而愈，历时约一周。钩蚴性皮炎多见于与土壤接触较多的足趾、足背、手背、指（趾）间的皮肤。

（2）呼吸道症状：钩虫幼虫移行至肺，穿破微血管进入肺泡时，引起局部出血及炎症。患者出现咳嗽、痰中带血丝，伴有畏寒、发热等全身症状。重者可咯血、持续干咳和哮喘。

2. 成虫致病作用：

（1）消化道症状：成虫以口囊内的钩齿或板齿咬附在肠黏膜上，造成肠黏膜散在出血点及小溃疡，有时可形成片状出血性淤斑，病变可深达黏膜下层，甚至肌层。患者常有上腹部不适及隐痛、恶心、呕吐、腹泻等症状。少数患者出现喜食生米、泥土、煤渣、破布等异常症状，称为“异嗜症”，补充铁剂后，大多数患者此现象消失。

（2）贫血：钩虫对人体的危害主要是成虫吸血，引起宿主长期慢性失血而出现缺铁性贫血。患者皮肤蜡黄、黏膜苍白、头晕、乏力、劳动力减弱或丧失，严重者可有心慌、气促、面部及下肢水肿等症状。

儿童患钩虫病易引起营养不良，生长发育障碍，妇女感染可引起停经、流产等。

四、丝虫

丝虫主要包括班氏吴策线虫和马来布鲁线虫。班氏吴策线虫又称班氏丝虫；马来布鲁线虫又称马来丝虫。两种丝虫均寄生于人体的淋巴系统，引起丝虫病。

（一）形态

1. 成虫　两种丝虫成虫形态相似。乳白色，细丝状，体表光滑，体长不到 1 cm。因成虫寄生于淋巴系统中，一般不易见到。

2. 微丝蚴　丝虫成虫产出的幼虫称微丝蚴。虫体细长，头端钝圆，尾端尖细，外披有鞘膜。活时呈蛇样运动。染色后可见体内有很多圆形或椭圆形的体核，头端无体核区称头间隙（图 36 - 7）。

（二）生活史

两种丝虫的生活史基本相同，其过程包括在蚊体内的发育和在人体内的发育。

1. 在蚊体内的发育 当雌蚊叮吸血内有微丝蚴的感染者时，微丝蚴随血液进入蚊胃内，脱去鞘膜，侵入胸肌内发育为腊肠状幼虫，称腊肠蚴。此后，幼虫继续发育，虫体变细长，经2次蜕皮发育为丝状蚴，即感染期幼虫。丝状蚴活动力强，离开胸肌，进入血腔，其中大多数到达蚊下唇，当此蚊再次叮人吸血时，丝状蚴自下唇逸出，经皮肤伤口侵入人体。

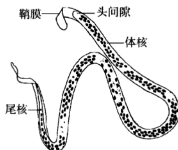


图36-7 微丝蚴

2. 在人体内的发育 感染期幼虫侵入人体后，经小淋巴管移行至较大的淋巴管或淋巴结内寄生并发育为成虫。雌虫产出的微丝蚴随淋巴液进入血循环，并定期出现于外周血液中。微丝蚴在人体内的寿命为2~3个月，成虫寿命则可达数10年。

两种丝虫成虫的寄生部位有所不同：马来丝虫多寄生于上、下肢浅部淋巴系统，以下肢多见；班氏丝虫除寄生于浅部淋巴系统外，更多寄生于深部淋巴系统中，如下肢、泌尿、生殖等系统的淋巴管、淋巴结。

微丝蚴白天滞留在肺血管内，夜间出现在外周血液中。这种微丝蚴在外周血液中夜多昼少的现象，称为微丝蚴夜现周期性。两种微丝蚴出现于外周血液中的高峰时间略有不同，班氏微丝蚴为晚上10时至次晨2时，马来微丝蚴为晚上8时至次晨4时。关于夜现周期性的机制，目前尚不清楚。

（三）致病性

丝虫对人体的危害，主要由寄生于淋巴系统中的成虫和发育中的幼虫引起，微丝蚴对人体的损害不明显。丝虫病的发病过程可分为两期。

1. 急性期过敏和炎症反应 幼虫的代谢产物、分泌物及死虫分解产物等均可刺激机体产生局部和全身反应。淋巴管可出现内皮细胞增生，炎细胞浸润，导致淋巴管壁增厚，瓣膜功能受损，管内形成淋巴栓。临床表现为周期性发作的淋巴管炎、淋巴结炎、丹毒样皮炎。班氏丝虫还可引起精索炎、附睾炎和睾丸炎等。淋巴管炎在上、下肢均可发生，以下肢为多见，发作时肢体皮肤表面可见自上而下发展的离心性红线，俗称“流火”。除局部症状外，患者还可出现畏寒、发热等全身症状，称丝虫热。

2. 慢性期阻塞性病变 由于急性期炎症的反复发作，使淋巴管壁内皮细胞不断增生，管壁增厚，最后导致淋巴管的部分或完全阻塞。由于阻塞部位以下的淋巴管内压增高，引起淋巴管曲张甚至破裂，淋巴液进入周围组织，引起睾丸鞘膜积液、乳糜尿、乳糜腹水等。淤积的淋巴液可刺激局部纤维组织增生，引起局部皮肤增厚、变粗、变硬，外观形似大象皮肤，故称象皮肿，是丝虫病晚期多见的体征，较多发生于下肢和阴囊。

由于两种丝虫的寄生部位有所不同，所致病变也有差异。马来丝虫病以四肢淋巴管炎、淋巴结炎及象皮肿多见。班氏丝虫病除四肢病变外，还可引起精索、附睾及睾丸的急性炎症、鞘膜积液 、阴囊象皮肿、乳糜尿等症状和体征。

五、旋毛虫

旋毛虫是寄生于人体的最小线虫。成虫和幼虫分别寄生于同一宿主的小肠和横纹肌中，引起旋毛虫病。

（一）形态

1. 成虫　细小线状，前端较细，后端较粗。雌虫为（3～4）mm×0.06 mm，雄虫为（1.4～1.6）mm×0.04 mm。咽管占虫体长的1/3～1/2，咽管后段的背侧有一列呈圆盘状的杆细胞组成的杆状体，其分泌物具有消化功能和抗原性（图36－8）。

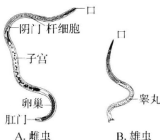


图36－8　旋毛虫成虫

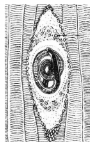


图36－9　旋毛虫幼虫囊包

2. 幼虫　成虫产出的幼虫随血循环到达横纹肌内逐渐形成囊包。囊包呈纺锤形，其纵轴与肌纤维平行，大小为（0.25～0.50）mm×（0.21～0.42）mm。囊包内常含1～2条卷曲的幼虫。幼虫的咽管结构与成虫相似（图36－9）。

（二）生活史

成虫寄生于小肠，幼虫寄生于横纹肌内，成虫和幼虫可寄生于同一宿主体内，不需要在外界环境中发育，但完成生活史必须更换宿主。

含有活旋毛虫囊包的肉类被宿主摄入后，受胃液和肠液的作用，数小时内，幼虫从囊包逸出，并钻入小肠黏膜内，经24 h发育后再返回肠腔发育为成虫。雌、雄成虫交配后，雄虫大多死亡，雌虫重新侵入肠黏膜内，甚至侵入腹腔或肠系膜淋巴结内寄生。于感染后的第5～7 d，雌虫产出幼虫。雌虫寿命为1～4个月。

产出的幼虫大多侵入局部肠黏膜淋巴管或小静脉，随淋巴和血循环到达全身组织，但只有到达横纹肌内的幼虫才能继续发育。在感染后1个月左右，幼虫周围形成纤维性囊壁，并不断增厚，形成梭形囊包。囊包内的幼虫可存活数年。

（三）致病性

旋毛虫对人体的致病程度与食入的囊包数、幼虫的活力和侵袭部位、宿主的免疫力等因素有关，轻者可无症状，重者临床表现复杂，如不及时治疗，可在发病后3～7周死亡。旋毛虫的致病过程分为三期：

（1）侵入期：指幼虫自囊包内逸出至发育为成虫的阶段。由于幼虫和成虫对肠黏膜的损伤，肠道出现广泛炎症，局部组织充血、水肿、出血，甚至出现浅表溃疡。患者出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状，并伴有乏力、低热等全身症状。

（2）幼虫移行期：指新生幼虫随淋巴、血循环移行至全身各器官及侵入横纹肌内发育的阶段。幼虫的机械损伤及其分泌物的毒性作用，引起所经之处的炎症反应，患者可出现全身性血管炎、水肿、发热和血中嗜酸性粒细胞增多等。幼虫进入横纹肌后，引起肌纤维变性、肿胀、坏死、肌间质水肿及炎细胞浸润。患者可出现高热，全身肌肉酸痛、压痛，尤以腓肠肌、肱二头肌显著，严重者可有咀嚼、吞咽、语言障碍等。

（3）囊包形成期：随着幼虫长大并卷曲，幼虫所寄生的肌细胞膨大，形成梭形肌腔包绕虫体，外周纤维组织增生形成囊壁。此时组织的急性炎症渐消退，全身症状日渐减轻，但

肌痛可持续数月。重症患者也可发生恶病质、虚脱、心力衰竭，或并发肺炎、脑炎等而死亡。

六、鞭虫

鞭虫是毛首鞭形线虫（trichuris trichiura linnaeus，1771）的简称。成虫主要寄生于人体盲肠，引起鞭虫病。



图 36－10　鞭虫成虫

（一）形态

（1）成虫：虫体前3/5呈细线状，后2/5明显粗大，形似马鞭而得名。咽管细长，占虫体整个细长部分，咽管外由串珠状排列的杆细胞组成的杆状体包绕。雌虫长35～50 mm，尾端钝圆。雄虫长30～45 mm，尾端向腹面呈环状卷曲，有交合刺1根（图36－10）。

（2）虫卵：呈纺锤形，黄褐色，大小为（50～54）μm×（22～23）μm，两端各具一透明的塞盖。内含1个未分裂的卵细胞（图36－11）。


图 36－11　鞭虫卵

（二）生活史

成虫主要寄生于盲肠，亦可寄生在结肠、直肠甚至回肠下段。虫体前端钻入肠黏膜，以血液和组织液为营养。虫卵随粪便排出体外，在适宜的条件下，经3～5周，发育为感染期卵。人因食入被感染期虫卵污染的食物或水而感染。在小肠内，幼虫孵出，摄取营养，经1～3个月发育为成虫。成虫寿命为3～5年。

（三）致病性

鞭虫的致病性一般不强，轻度感染大多无明显症状，严重感染者主要表现为头晕、腹痛、消瘦、贫血、直肠脱垂等。

七、线虫的寄生虫学检查及防治原则

蛔虫、鞭虫、钩虫感染常用生理盐水直接涂片法粪检虫卵或用水洗沉淀法、饱和盐水浮聚法提高检出效率。钩蚴培养法可鉴别两种钩虫；蛲虫感染粪检虫卵的阳性率极低，常用透明胶纸法或棉拭子法，在清晨便前检卵或可查看肛门周围有无成虫；丝虫感染应在晚上9时至次晨2时取血涂片检查微丝蚴，也可取体液经离心沉淀后检查微丝蚴；旋毛虫病的诊断可取患者肌肉或可疑肉食，经压片或切片镜检幼虫及囊包。

防治线虫感染应加强粪便管理及卫生宣传教育，注意饮食卫生和个人卫生，饭前洗手，清洗蔬菜、瓜果，防止食入感染期卵。防治蛲虫还应避免手抓肛门造成自身反复感染；预防钩虫感染应减少皮肤接触泥土，防止丝状蚴侵入人体；防蚊灭蚊可有效地切断丝虫病的传播途径；防治旋毛虫病应加强肉类的管理，不吃生的或半生的肉类。线虫感染常用的驱虫药有阿苯达唑、甲苯达唑等；丝虫病常用乙胺嗪（海群生）等。

第二节　吸　虫

吸虫属于扁形动物门的吸虫纲。虫体呈叶状或舌状，背腹扁平，两侧对称，具口吸盘和腹吸盘。前端沿口、咽、食管向后延伸为两根肠支，末端为盲管，无肛门。除血吸虫外，均为雌雄同体。吸虫的生活史复杂，有世代交替和宿主转换现象，通常包括卵、毛蚴、胞蚴、雷蚴、尾蚴、囊蚴、童虫和成虫等阶段。寄生于人体的吸虫有30余种，我国常见的有华支

睾吸虫、布氏姜片吸虫、卫氏并殖吸虫、斯氏狸殖吸虫和日本血吸虫等。

一、华支睾吸虫

华支睾吸虫［clonorchis sinensis（Cobbold，1875）looss，1907］俗称肝吸虫，寄生于人体肝胆管内，引起华支睾吸虫病，亦称肝吸虫病。

（一）形态

（1）成虫：背腹扁平，前端较窄，后端钝圆，外形呈葵花籽仁状。大小为（10～25）mm×（3～5）mm。活时为肉红色，死后为灰白色。口吸盘位于虫体前端，腹吸盘位于虫体前1/5处，略小于口吸盘。雌雄同体。一对睾丸前后排列于虫体后1/3处。呈分支状，故名华支睾吸虫（图36－12）。

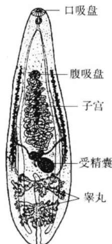


图36－12　华支睾吸虫成虫

（2）虫卵：平均大小为29 μm×17 μm，是人体寄生虫卵中最小者。前端较窄，后端钝圆，形似芝麻状，黄褐色。卵壳厚，有卵盖，卵盖周缘隆起呈肩峰状，后端有一小突起。内含一成熟毛蚴（图36－13）。

（二）生活史

成虫主要寄生于人或哺乳动物的肝胆管内。虫卵随胆汁进入肠道混入粪便排出。在水中被第一中间宿主如纹沼螺等淡水螺吞食，毛蚴在螺的消化道内孵出，穿过肠壁到肝脏，经胞蚴、雷蚴的发育和增殖，产生大量尾蚴，成熟尾蚴离开螺体，若遇淡水鱼、虾，即可侵入其皮下、肌肉等处发育为囊蚴。终宿主因食入含有囊蚴的淡水鱼、虾而感染。囊蚴在小肠内脱囊为童虫，从胆总管进入肝内胆小管，也可穿过肠壁经腹腔再进入肝胆管发育为成虫。成虫寿命长达20～30年。

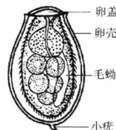


图36－13　华支睾吸虫卵

（三）致病性

该虫主要寄生于肝内胆管中，也可寄生于胆总管、胆囊等处。由于虫体对胆管的刺激及其代谢产物诱发的变态反应，可引起胆管内膜及胆管周围的炎症，使胆管扩张及胆管上皮增生，管壁增厚，肝大，肝细胞萎缩坏死，纤维组织增生，继发肝硬化。因虫体阻塞胆管会导致阻塞性黄疸。临床表现为上腹部胀满、食欲缺乏、肝大、肝区隐痛、黄疸，甚至肝硬化、腹水等。死亡虫体的碎片、脱落的胆管上皮可构成结石的核心，引起胆石症。近年的研究表明，华支睾吸虫感染可诱发原发性肝癌或胆管上皮癌。

二、布氏姜片吸虫

布氏姜片吸虫［fasciolopsis buski（Lankester，1857）odher，1902］简称姜片虫，寄生于人体小肠，引起姜片虫病。

（一）形态

（1）成虫：长椭圆形，肥厚，活时呈肉红色，死后呈暗灰色，似姜片。虫体大小（20～75）mm×（8～20）mm，厚0.5～3 mm，为人体最大的吸虫。口吸盘位于虫体前端，腹吸盘靠近口吸盘后方，漏斗状，大小为口吸盘的4～5倍。雌雄同体（图36－14）。

（2）虫卵：大小为（130～140）μm×（80～85）μm，长椭圆形，是人体最大的寄生虫卵。淡黄色，卵壳薄，卵盖不明显。卵内含有1个卵细胞和20～40个卵黄细胞（图36－15）。

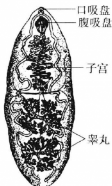


图36－14 布氏姜片虫成虫

（二）生活史

成虫寄生于人或猪的小肠内，虫卵随粪便排出，入水后，在适宜温度下，经3～7周，毛蚴孵出并侵入扁卷螺体内，经1～2个月发育和增殖，先后形成胞蚴、母雷蚴、子雷蚴及尾蚴。成熟尾蚴自螺体逸出，附着在水红菱、荸荠和茭白等水生植物或其他物体的表面，脱去尾部，形成囊蚴。宿主因生吃含囊蚴的水生植物而经口感染。在小肠内，囊内幼虫脱囊而出，经1～3个月发育为成虫。成虫寿命一般为1～2年。

（三）致病性

姜片虫虫体大，吸盘肌肉发达，吸附力强，可致局部机械性损伤，小肠壁出现充血，点状出血、水肿，局部有中性粒细胞、淋巴细胞及嗜酸性粒细胞浸润。表现为上腹部隐痛、慢性腹泻、消瘦，严重者出现贫血、水肿等症状，在儿童可出现程度不等的智力减退，生长发育迟缓等。虫数多时还可堵塞肠腔，引起肠梗阻。



图36－15 布氏姜片虫卵

三、卫氏并殖吸虫

卫氏并殖吸虫简称肺吸虫，可寄生于多种器官，但主要寄生于肺脏，引起肺吸虫病。

（一）形态

（1）成虫：虫体肥厚，背面隆起，腹部扁平，体形因伸缩而多变。活时呈红褐色，半透明，死后呈灰白色。大小为（7.5～12）mm×（4～6）mm×（3.5～5）mm。似半粒黄豆。口吸盘位于虫体前端，腹吸盘在虫体中横线之前，两吸盘大小略同。睾丸两个，呈分支状，左右并列于虫体后1/3处。卵巢与子宫并列于腹吸盘之后的两侧。雌雄生殖器官左右并列为本虫的显著特征，故名并殖吸虫（图36－16）。

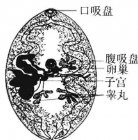


图36－16 卫氏并殖吸虫成虫

（2）虫卵：椭圆形或不规则形，金黄色，大小为（80～118）μm×（48～60）μm，卵盖大而明显，常倾斜。卵壳厚薄不一，末端明显增厚。卵内含有1个卵细胞和10余个卵黄细胞（图36－17）。

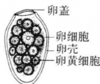


图36－17 卫氏并殖吸虫卵

（二）生活史

成虫主要寄生于人或猫、犬等肉食哺乳动物的肺内，以血液和坏死组织为食，虫卵随痰咳出或被咽下后随粪便排出体外。虫卵入水后，在25～30℃下，约经3周发育，孵出毛蚴。毛蚴侵入川卷螺体内，经胞蚴、母雷蚴、子雷蚴的发育和增殖，形成大量尾蚴。成熟尾蚴从螺体逸出，侵入溪蟹或蝲蛄体内发育为囊蚴。终宿主因生食

或半生食含有囊蚴的溪蟹、石蟹或蝲蛄而感染。囊蚴在小肠内脱囊，发育为童虫，穿过肠壁进入腹腔，徘徊于各器官之间或侵入邻近组织，经1~3周窜扰后，穿过横膈经胸腔进入肺内发育为成虫。从囊蚴进入人体至虫体成熟并产卵，需2~3个月。成虫寿命一般为5~6年。

本虫除在肺部寄生外，亦可寄生在皮下、肝、脑、脊髓、心包及眼眶等处，造成异位寄生，但一般不能发育成熟。

（三）致病性

本病主要是由于童虫和成虫在组织器官内移行、寄生或窜扰造成的机械性损伤及其代谢产物而引起的病理免疫反应所致。基本病变过程分三期。

1. 脓肿期　主要因虫体移行引起组织破坏、出血，并伴有以中性和嗜酸性粒细胞集聚为主的炎性渗出，病灶周围可出现薄膜状脓肿壁。

2. 囊肿期　脓肿壁因肉芽组织增生而变厚，并出现纤维性包膜，从而形成囊肿。此时，囊内虫体死亡、崩解、液化，遂变成红褐色黏稠状液体。

3. 纤维疤痕期　虫体转移或死亡，囊肿内容物被咳出或吸收，由肉芽组织充填，结缔组织进一步增生，导致纤维化，形成疤痕组织。

临床表现为胸痛、咳嗽、咯铁锈色痰等。此外并殖吸虫病常累及全身多个器官，症状较复杂。若虫体移行到脑，可引起癫痫、偏瘫等。若移行到皮下，可出现游走性皮下包块或结节。

四、斯氏狸殖吸虫

斯氏狸殖吸虫主要寄生于果子狸、犬、猫等哺乳动物的肺部，偶可寄生于人体，但在人体内一般不能发育为成虫，主要引起幼虫移行症。

（一）形态

成虫狭长，两端较尖，呈梭形。活时为棕红色，死后呈灰白色。大小为（11.0~18.5）mm×（3.5~6.0）mm。口吸盘位于虫体前端，腹吸盘略大于口吸盘，位于虫体前1/3处。虫卵椭圆形，大多不对称，卵壳厚薄不均，平均为71 μm×48 μm。

（二）生活史

斯氏狸殖吸虫的发育过程与卫氏并殖吸虫相似。第一中间宿主有泥泞拟钉螺、微小拟钉螺、中国小豆螺等小型螺类。第二中间宿主有锯齿华溪蟹、雅安华溪蟹、僧帽石蟹等。蛙、鼠、野猪等动物可作为转续宿主。人不是本虫的适宜宿主。绝大多数虫体在人体内处于童虫阶段，但也有在肺中发育至成熟并产卵的报道。感染阶段是寄生在溪蟹、石蟹体内的囊蚴。

（三）致病性

斯氏狸殖吸虫主要寄生在动物体内，引起类似卫氏并殖吸虫病的典型病变。在人体内多停留在童虫期，四处窜扰，引起皮肤或内脏幼虫移行症。主要表现为游走性皮下包块或结节，这种皮肤型病变占本病患者的50%以上，包块常见于胸背部、腹部、头颈部、四肢、腹股沟等处，无明显红肿，边界不清，有轻度压痛，大小及数量不等。

五、日本血吸虫

寄生于人体的血吸虫主要有日本血吸虫（schistosoma japonicum katsurada，1904）、曼氏血吸虫（S. mansoni sambon，1907）、埃及血吸虫（S. haematobium bilharz，1852）三种，在

我国流行的只有日本血吸虫一种。日本血吸虫也称日本裂体吸虫，成虫主要寄生在人体门静脉和肠系膜下静脉内，引起血吸虫病。

（一）形态

1. 成虫 雌雄异体，长圆柱状。雄虫略粗短，呈乳白色，大小为（10～22）mm×（0.5～0.55）mm，虫体自腹吸盘后向两侧增宽并向腹侧卷曲形成抱雌沟。睾丸通常为7个，位于腹吸盘后方，呈串珠状排列。雌虫细长，大小为（12～26）mm×（0.1～0.3）mm，肠管内含有残存的黑褐色血色素，故虫体后半部呈灰褐色或黑色。卵巢1个，呈长椭圆形，位于虫体中部，输卵管自卵巢后端发出，绕过卵巢向前延伸，与卵黄管汇合通入卵膜。肠管在腹吸盘前分为两支，向后延伸至虫体中部稍后处合并为单一的盲管（图36－18）。

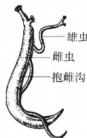


图36－18 日本血吸虫成虫

2. 虫卵 成熟虫卵呈椭圆形，淡黄色，大小为（74～106）μm×（55～80）μm。卵壳薄，无卵盖，卵壳一侧有小棘，内含一毛蚴，毛蚴与卵壳之间常可见到由毛蚴头腺分泌的油滴状物。偶尔在粪便内可见少数未成熟卵（图36－19）。



图36－19 日本血吸虫卵

3. 毛蚴 梨形，灰白色，半透明，大小为99 μm×35 μm。周身被有纤毛，体前端略尖，有一锥形钻器（也称顶突），并有一顶腺及1对头腺。

4. 尾蚴 尾蚴为叉尾型，分体部和尾部，尾部又分为尾干和尾叉。尾蚴大小为（280～360）μm×（60～95）μm。体部前端有一头器，头器中央有一单细胞腺体，腹吸盘较小，位于体部后半部，在体部的中、后部有钻腺5对，开口于头器顶端。

（二）生活史

血吸虫生活史包括成虫、虫卵、毛蚴、母胞蚴、子胞蚴、尾蚴及童虫等7个发育阶段。

成虫寄生于人体及其他哺乳动物的门脉－肠系膜下静脉系统。雌虫产卵于肠黏膜下层静脉末梢内，虫卵随血流至肝和结肠肠壁静脉内。卵内细胞反复分裂，发育为毛蚴。由于毛蚴头腺分泌的可溶性虫卵抗原能透过卵壳，破坏血管壁，并使周围肠黏膜组织发生坏死，加上肠蠕动、腹内压增加，使肠壁坏死组织向肠腔破溃，虫卵随溃破组织落入肠腔，随粪便排出体外。

虫卵入水后，在适宜条件（20～30 ℃）下，经2～32 h即孵出毛蚴。毛蚴进入钉螺体内，经母胞蚴、子胞蚴的发育和增殖产生大量尾蚴，成熟尾蚴自螺体内逸出，当人或其他哺乳动物与尾蚴接触时，尾蚴便借其头腺和穿刺腺分泌物的溶解作用及体部伸缩、尾部摆动的机械作用，钻入宿主表皮细胞间质到达真皮层，脱去尾部后成为童虫。

童虫侵入宿主的小血管或淋巴管，随血流汇集于门静脉，最后在肠系膜静脉定居，逐渐发育为成虫。从尾蚴侵入人体内至成虫产卵，约经24 d。通常在人体感染30 d后，可在粪便中检获虫卵。成虫在人体内的寿命一般为2～5年。

（三）致病性

血吸虫的尾蚴、童虫、成虫及虫卵均可对宿主产生损害。其中虫卵为主要致病阶段。

1. 尾蚴和童虫 尾蚴侵入宿主皮肤时，可引起尾蚴性皮炎。局部出现丘疹，有痒感。其本质是Ⅰ型和Ⅳ型变态反应。童虫至肺部时，引起局部细胞浸润和点状出血，患者可出

现咳嗽及发热等全身中毒症状，多次重复感染者还可发生严重超敏反应，出现荨麻疹、痰中带血丝及血中嗜酸性粒细胞增多。

2. 成虫 一般无明显致病作用，少数可引起轻微机械性损害，如静脉内膜炎和静脉周围炎。

3. 虫卵 虫卵是血吸虫的主要致病阶段。成熟卵内毛蚴分泌的蛋白水解酶和糖蛋白等可溶性虫卵抗原可从卵壳微孔渗出，在其刺激下，机体的T细胞产生淋巴因子，吸引嗜酸性粒细胞、浆细胞聚集在虫卵周围，形成虫卵肉芽肿，早期伴有虫卵周围组织的坏死，形成嗜酸性脓肿。随着卵内毛蚴的死亡和组织修复，坏死物质逐步地吸收，纤维组织增生，最后引起纤维化。虫卵除主要沉积于肝、结肠外，还沉积于肺、脑等组织 。

根据病理及主要临床表现，日本血吸虫病可分为急性期、慢性期和晚期。急性血吸虫病多见于无免疫力的初次严重感染者，临床上表现为发热、肝脾大、腹痛、腹泻或黏液血便等症状。慢性血吸虫病患者因经少量、多次反复感染而获得部分免疫力，患者可不出现明显的临床症状，部分病例有腹痛、慢性腹泻、黏液血便、肝脾大、消瘦、乏力及劳动力减退等。若病程继续发展，肝、肠组织纤维化加重，可出现肝硬化、门脉高压综合征、巨脾、腹水或上消化道出血等，此称晚期血吸虫病。儿童时期反复大量感染可影响腺垂体功能，生长发育受抑制，临床上表现为侏儒症。还有少数病例，可出现结肠壁明显增厚，甚至发生癌变。

六、吸虫的寄生虫学检查及防治原则

吸虫感染主要以粪便直接涂片或沉淀法检查虫卵。十二指肠引流胆汁离心沉淀可提高肝吸虫卵检出率，但患者常难以接受；肺吸虫感染可采集痰液或皮下结节检出虫卵、童虫及成虫均有诊断意义；肠黏膜活组织检查适用于慢性、晚期及粪便检出率低的血吸虫病患者。免疫学检测常用于辅助诊断。

开展卫生宣传教育，加强粪便管理，不吃生的或半生的淡水鱼、虾、溪蟹、未经刷洗及沸水烫过的水生植物、不饮生水是预防吸虫病最有效的方法。血吸虫病的防治是要综合治理，查治患者病畜，控制传染源；消灭钉螺孳生地，切断传播途径；做好个人防护，避免反复感染。治疗吸虫病常用的药物有吡喹酮等。

第三节 绦 虫

绦虫（cestode）也称带虫，属扁形动物门中的绦虫纲（class Cestoda），该纲虫体均营寄生生活。寄生于人体的绦虫有30余种，我国人体常见绦虫有10余种。成虫白色或乳白色，背腹扁平，带状。多数虫体分节，雌雄同体，无消化道，营养物质通过体壁上的微毛吸收，缺体腔。虫体由头节、颈部和链体三部分组成。成虫均寄生于脊椎动物的肠道中，幼虫寄生于脊椎动物或无脊椎动物组织内。我国较重要的绦虫有链状带绦虫、肥胖带吻绦虫、细粒棘球绦虫、微小膜壳绦虫和曼氏迭宫绦虫。

一、链状带绦虫

链状带绦虫（taenia solium linnaeus，1758）又称猪带绦虫、猪肉绦虫、有钩绦虫，是我国主要的人体绦虫，祖国医学称之为寸白虫或白虫，是最早记载的人体寄生虫之一。成虫寄生在人小肠内，引起猪带绦虫病。幼虫寄生于人或猪的肌肉等组织内，引起猪囊尾蚴病。

（一）形态

1. 成虫 乳白色，长2～4 m，扁平，带状，分节。头节近球形，直径0.6～1 mm，有4个吸盘，顶端具顶突，其上有25～50个小钩，呈内外两圈排列。颈细，不分节。链体的节片数700～1 000个，幼节宽大于长；成节近正方形，内含成熟的雌雄生殖器官各一套，睾丸呈滤泡状，为150～200个，卵巢位于节片后1/3的中央，除左右两叶外，在子宫与阴道间有一小叶；孕节长大于宽，除充满虫卵的子宫外，其他器官均退化，子宫由主干向两侧分支，每侧7～13支（图36－20）。

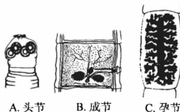


图36－20 猪带绦虫成虫

2. 虫卵 球形或近似球形，直径31～43 μm，卵壳薄而透明，极易脱落，镜检所见多为具有胚膜的虫卵。胚膜较厚，棕黄色，其上有放射状条纹，内含一个六钩蚴（图36－21）。

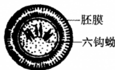


图36－21 带绦虫卵

3. 猪囊尾蚴 又称猪囊虫，为卵圆形、白色半透明的囊状物，如黄豆大小，囊内充满透明液体，囊内有一小米大小的白点，即为其头节，其构造与成虫头节相同。

（二）生活史

人是该虫唯一的终宿主。成虫寄生于人体小肠，末端的孕节常数节相连脱落，随粪便排出。孕节或散出的虫卵被猪吞食后，在小肠消化液的作用下，六钩蚴逸出并钻入肠壁，随血液、淋巴到达猪的身体各处，经60～70 d发育为囊尾蚴。猪囊尾蚴寄生的部位以运动较多的肌肉如股、腰、肩、心、舌等处为多。被猪囊尾蚴寄生的猪肉俗称“米猪肉”、“豆猪肉”。当人因食入含活囊尾蚴的猪肉后，囊尾蚴在小肠经胆汁刺激，头节翻出，附着于小肠黏膜，经2～3个月发育为成虫，成虫寿命可长达25年。

人也可作为本虫的中间宿主，当人食入虫卵后，六钩蚴可在小肠内孵出，并到达人体各部位发育为囊尾蚴，但不能发育为成虫。

人体感染囊尾蚴的方式有3种：①异体感染，误食他人排出的虫卵而感染。②自体外感染，误食自己排出的虫卵而感染。③自体内感染，体内有成虫寄生，因肠逆蠕动，孕节或虫卵反流至胃而感染，这种感染往往十分严重。

（三）致病性

成虫和囊尾蚴均可寄生于人体而致病。

成虫寄生于人体小肠内，引起猪带绦虫病。寄生人体的成虫一般为1条。患者多无明显症状，粪便中发现节片是常见的求医原因。少数患者表现为腹部不适、恶心、食欲亢进、腹泻等胃肠道症状。

囊尾蚴在寄生部位造成占位性病变，压迫周围组织，刺激邻近组织产生炎症，对人体的危害远较成虫为大。危害程度因囊尾蚴寄生的数量和部位而不同。人体寄生的囊尾蚴可由1个至数万个，寄生部位很广，常见的顺序为皮下组织、肌肉、脑、眼、心、舌等。临床上常见以下几种类型：①皮下及肌肉囊尾蚴病，在皮下寄生可形成结节，以躯干及头部较多，结节呈圆形或椭圆形，硬度如软骨，多可活动，无压痛；寄生在肌肉者，可出现肌肉酸痛、胀痛、肌肉痉挛等症状。②脑囊尾蚴病，症状极为复杂，可全无症状，亦可引起猝死。癫痫发作、颅内压增高、精神症状是脑囊尾蚴病的三大症状，以癫痫发作为常见。表现为头痛、恶

心、呕吐、失语、瘫痪、痴呆等，严重者可致死。③眼囊尾蚴病，轻者表现为视力障碍。重者由于虫体死亡后，虫体分解产物可导致玻璃体混浊、视网膜炎、视网膜剥离，继发白内障、青光眼，最终导致失明。

二、肥胖带吻绦虫

肥胖带吻绦虫（taenia saginata goeze，1782）又称牛带绦虫、牛肉绦虫或无钩绦虫，它与猪带绦虫同属带科、带属，两者形态和发育过程相似。

（一）形态

牛带绦虫与猪带绦虫形态相近，其主要区别见表 36 - 1。

表 36 - 1 牛带绦虫与猪带绦虫形态主要区别

区别	猪带绦虫	牛带绦虫
体长	2 ~ 4 m	4 ~ 8 m 或更长
节片	700 ~ 1 000 节，薄，略透明	1 000 ~ 2 000 节，肥厚，不透明
头节	球形，有顶突及小钩	略呈方形，无顶突及小钩
成节	卵巢分左右两叶及中央小叶	卵巢仅两叶
孕节	子宫分支每侧 7 ~ 13 支	子宫分支每侧 15 ~ 30 支

两种带绦虫的虫卵在形态上难以区分。

（二）生活史

牛带绦虫生活史与猪带绦虫相似。人为本虫唯一终宿主。孕节常单节脱落，亦可自行逸出肛门或随粪便排出体外。牛为中间宿主，人因食入生的或未熟的含牛囊尾蚴的牛肉而感染，成虫寿命可达 20 ~ 30 年，甚至更长。牛囊尾蚴不能寄生于人体，是与猪带绦虫的重要区别。

（三）致病性

牛带绦虫的致病性与猪带绦虫的成虫相同。人体寄生的成虫多为 1 ~ 2 条，但在流行区多条感染并非少见，最多可达 31 条，但患者的症状多不明显，或似猪带绦虫病，有胃肠道和神经系统症状。由于节片可自行逸出肛门，可有肛门瘙痒，偶可引起肠梗阻或阑尾炎。

三、细粒棘球绦虫

细粒棘球绦虫（echinococcus granulosus batsch，1786）也称包虫，成虫寄生于犬、狼等食肉动物的小肠，幼虫即棘球蚴寄生于牛、羊、马等食草动物的组织器官内，亦可寄生于人体，引起棘球蚴病或称包虫病。

（一）形态

（1）成虫：细小，大小为 2 ~ 7 mm，头部呈梨形，有顶突和小钩，除头颈部外，有幼节、成节、孕节各一节，各节均扁长。成节有雌雄生殖器官各一套，生殖孔开口于节片一侧（图36 - 22）。

（2）虫卵：与猪、牛带绦虫卵相似，光镜下不易区别。

（3）幼虫：即棘球蚴，大小随寄生时间、部位和宿主而不同，小者不足 1 cm，大者达

数十厘米。由囊壁和囊内容物组成。囊内含物有原头蚴、生发囊、子囊、囊液等。囊壁分两层，外层为角质层，内层为生发层，生发层可向囊内长出原头蚴、生发囊、子囊。原头蚴头节与成虫头节相似，但较小。生发囊又称育囊，除由胚层芽生外，也可由原头节形成，为仅有一层生发层的小囊，直径约 1 mm，内含 5～30 个原头蚴。子囊可由棘球蚴的生发层长出，也可由原头蚴或生发囊发育而成，子囊结构与棘球蚴相似，囊内也可长出原头蚴、生发囊以及与子囊结构相同的孙囊。原头节、育囊、子囊均可自囊壁脱落而悬浮于囊液中，统称为棘球蚴砂（图 36－23）。

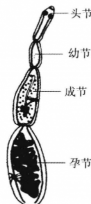


图 36－22 细粒棘球绦虫成虫

（二）生活史

成虫寄生在犬、狼或狐等食肉类动物的小肠，孕节或虫卵随粪便排出，污染牧草、水源及周围环境，如被羊、牛、猪、马、骆驼等中间宿主吞食，在十二指肠中孵出六钩蚴，六钩蚴穿入肠壁的血管或淋巴管，随血流到身体各部位，约经 5 个月发育成棘球蚴。含棘球蚴的脏器或组织被犬、狼等吞食后，囊内原头蚴散出，在小肠中约经 8 周发育为成虫。犬肠道中寄生的成虫一般为数百至数千条，多者可达数万条。成虫寿命为 5～6 个月。

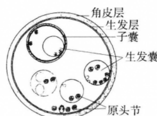


图 36－23 棘球蚴

人误食虫卵后，六钩蚴也可在人体小肠内孵出，可在肝、肺等器官中发育为棘球蚴。

（三）致病性

棘球蚴对人体的危害主要是机械性损害。由于棘球蚴生长缓慢，初期症状不明显。棘球蚴对人体的危害取决于其寄生的部位、大小、数量、机体的反应性及有无并发症。临床表现极其复杂，常见症状有：①过敏及中毒症状，如荨麻疹、哮喘、血管神经性水肿，若棘球蚴破裂，大量囊液外溢，可导致过敏性休克，甚至死亡。②局部压迫和刺激症状，随寄生部位不同可出现不同症状，受累部位轻微疼痛和胀坠感。肝棘球蚴病常有肝大、肝区疼痛；肺棘球蚴病可有呼吸急促、咳嗽、胸痛、咯血；脑棘球蚴病的症状与脑瘤相似。③包块，位置浅表的棘球蚴，在体表可触到坚韧、富有弹性的包块，叩诊时可有棘球蚴震颤。

四、绦虫的寄生虫学检查及防治原则

绦虫病常以直接涂片粪检虫卵或查找孕节确诊。猪囊虫病可用手术摘除皮下结节、检眼镜或 CT 等检查囊尾蚴；诊断细粒棘球绦虫常用免疫学方法或从棘球蚴胸水腹水和尿液等检获棘球砂。穿刺常引起棘球蚴破裂，而致休克或继发性棘球蚴病，故一般禁止以诊断为目的而进行穿刺。

防治绦虫病感染应及时驱虫、积极治疗患者、加强卫生宣传、改进养猪方式、严格肉类检查。注意个人卫生，饭前洗手，不喝生水，不吃生菜。捕杀病犬，或定期驱虫治疗。加强对屠宰场的检疫，病畜内脏和尸体要严格处理，深埋或焚烧。

治疗患者目前仍以手术治疗为主。阿苯达唑、吡喹酮或甲苯达唑等有一定疗效。



讨论与思考

1. 线虫引起人体什么病？蛔虫与钩虫的生活史有何异同点？
2. 卫氏并殖吸虫和斯氏狸殖吸虫各有何致病作用？
3. 简述血吸虫卵的致病机制。
4. 简述猪肉绦虫及猪囊尾蚴对人的危害。
5. 简述牛带绦虫和猪带绦虫生活史的异同，以及从形态鉴别种类的要点。

（胡英会）

第三十七章　医学原虫

【学习要点】 **溶组织内阿米巴、疟原虫的生活史；溶组织内阿米巴、阴道毛滴虫、疟原虫致病性，寄生虫学检查及防治原则。**

原虫是单细胞真核生物，在自然界分布广泛，能独立完成生命活动的全部生理功能。原虫的种类繁多，有近65 000余种，现存种中有近万种为寄生/共生性原虫，其中寄生在人体的医学原虫有40余种，由医学原虫引起的疾病称原虫病。依据运动细胞器的有无和类型不同可将原虫分为阿米巴、鞭毛虫、孢子虫和纤毛虫四大类，其生物学地位分别隶属于叶足纲、动鞭纲、孢子纲和纤毛纲等。

第一节　叶足虫

叶足虫属于肉足鞭毛门的叶足纲，形态特征为具有叶状伪足的运动细胞器。生活史一般分活动的滋养体期和不活动的包囊期，营无性繁殖。该纲中除了溶组织内阿米巴可引起人类的疾病外，还有自生生活的阿米巴可以致病，往往引起原发性阿米巴病，有时亦引起脑膜脑炎。

溶组织内阿米巴（entamoeba histolytica），即痢疾阿米巴，为侵袭型阿米巴病的病原虫，主要寄生于结肠，引起阿米巴痢疾和各种类型的阿米巴病。人类对阿米巴病早有认识，古希腊和我国古籍中均有明确记载，直到近年才明确其病原。

（一）形态

溶组织内阿米巴的生活史分为滋养体和包囊两期，期间尚有短暂过渡阶段。

1. 滋养体　滋养体期是阿米巴运动、摄食及增殖的阶段。滋养体直径为15～60 μm，活体在适宜温度下运动活泼，常伸出单一伪足做定向阿米巴运动。滋养体经固定染色（常用铁苏木素染色）后，可辨认较透明的外质和颗粒状内质，内质含食物泡（常可见被吞噬的红细胞）和1个直径为4～7 μm的泡状核，核膜内缘有均匀分布、大小一致的单层染色质粒，核正中或稍偏位有一个粒状核仁，核仁与核膜之间隐约可见网状核纤丝。

2. 包囊　包囊期为阿米巴的传播阶段。包囊呈球形，直径为10～20 μm。碘染色时包囊呈淡棕色或黄色。包囊初期只具1个胞核，进行二分裂繁殖，粪便中可查到成熟度不同的单核、双核或成熟的四核包囊（具感染性）。在单或成熟的四核包囊中可见糖原泡和棒状的拟染色体，它们随发育成熟而逐渐消失。核为泡状核，与滋养体相似，但稍小（图37－1）。

（二）生活史

溶组织内阿米巴滋养体一般在宿主结肠内共栖，只在一定条件下可侵入肠壁并可由血流

输送到其他脏器。溶组织内阿米巴生活史的基本过程为包囊－滋养体－包囊。4核包囊是感染阶段，人误食被4核包囊污染的食物或水而感染。被粪便污染的食品、饮水中的感染性包囊经口摄入通过胃和小肠，在回肠末端或结肠中性或碱性环境中，包囊中的虫体运动，并受肠内酶的作用，包囊壁在某一点变薄，囊内虫体多次伸长，伪足伸缩，虫体脱囊而出。多核的滋养体甚至未完全脱囊的虫体即开始摄食。四核的虫体经三次胞质分裂和一次核分裂发展成八个子虫体，即在结肠上摄食细菌和二分裂增殖。随着其在肠中下移，受脱水或环境变化等原因的刺激形成圆形的前包囊，分泌出厚厚的囊壁，经二次有丝分裂形成四核包囊，经粪便排出，以完成其生活史。

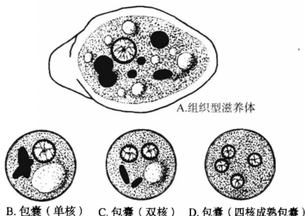


图37－1　溶组织内阿米巴

但当机体抵抗力下降，肠功能紊乱时，滋养体可入侵肠黏膜，吞噬红细胞和组织细胞，破坏肠壁，并大量分裂增殖引起肠壁溃疡，也可随血流播散，引起肠外阿米巴病。滋养体可随脱落的坏死组织再次回到肠腔，并可通过肠蠕动随粪便排出体外，滋养体在外界自然环境中只能短时间存活，很快死亡。

（三）致病性

溶组织内阿米巴的致病与虫株的致病力、虫体的寄生环境和宿主的免疫状态等多种因素有关。肠阿米巴病多发于盲肠或阑尾，易累及乙状结肠和升结肠，偶及回肠。溶组织内阿米巴借其溶组织酶及伪足侵入肠壁黏膜层、黏膜下层生长繁殖，引起组织溶解与坏死，形成口小底大的烧瓶样溃疡，严重者还可连绵成片。当溃疡内的坏死黏膜组织、血液和滋养体一齐落入肠腔，则形成阿米巴痢疾，典型阿米巴痢疾粪便呈酱红色黏液血便，有腥臭味。

肠外阿米巴病以肝脏多见，其次是肺。滋养体随血流播散所致的肝脓肿以肝右叶后上方多见，在炎症病灶与正常组织交界处有大量滋养体。肺脓肿可因血循环播散而致，但多数是因肝脓肿穿破横膈，进入胸腔直接侵入肺而引起。

（四）寄生虫学检查及防治原则

检查方法主要是从粪便中检查滋养体及包囊。肠外阿米巴病则从穿刺液、分泌物及组织内检查滋养体。

1. 滋养体检查　从患者新鲜粪便中挑取少许脓血便，加生理盐水直接涂片镜检，可查到滋养体。肠外阿米巴病从病灶抽取物中查滋养体。滋养体在外界极易死亡，故收集粪便及抽取物的容器要洁净、无化学药品及尿液污染，标本要新鲜、保温。粪便阴性患者，必要时可用乙状结肠镜或直肠镜取活组织或刮拭物涂片。

2. 包囊检查　常用方法有碘液直接涂片法、硫酸锌浮聚法等。包囊多见于慢性痢疾患者或带虫者的成形粪便中。临床上怀疑为阿米巴病患者，但又查不到病原体时，可采用ELISA法、间接荧光抗体试验等免疫学方法进行诊断。

防治本病应加强粪便及水源管理，搞好饮食、个人卫生。治疗患者和带虫者。尤其是饮

食行业人员应定期检查和治疗，常用的药物有甲硝唑、黄甲硝唑等。寄生于人体的其他阿米巴多不致病或只在重度感染时出现轻微的症状。

第二节 鞭毛虫

鞭毛虫隶属于肉足鞭毛门（Phylum sarcomastigophora）的动鞭纲（class Zoomastigophorea），以鞭毛作为运动细胞器，有一根或多根鞭毛。寄生人体的鞭毛虫常见的有十余种，其中阴道毛滴虫、利什曼原虫、蓝氏贾第鞭毛虫对人体危害较大。

一、阴道毛滴虫

阴道毛滴虫（trichomonas vaginalis）寄生在女性阴道、尿道及男性尿道、前列腺，主要引起滴虫性阴道炎、尿道炎及前列腺炎。是以性传播为主的一种传染病，全球性分布，人群感染较普遍。

（一）形态

本虫生活史仅有滋养体期而无包囊期。滋养体活体呈梨形或椭圆形，宽 10～15 μm，长可达 30 μm，无色透明，有折光性，具有 4 根前鞭毛和 1 根后鞭毛，后鞭毛向后伸展与虫体波动膜外缘相连，波动膜位于虫体前 1/2 处，为虫体作旋转式运动的器官。胞核位于前端 1/3 处，为椭圆形泡状核，核的上缘有 5 颗排列成杯状的基体，由此发出鞭毛。轴柱纤细透明，纵贯虫体，自后端伸出使虫体呈梨形，因富于黏性，常可见附有上皮细胞或碎片等。胞质内有深染的颗粒，沿轴柱平行排列，现已证明为氢化酶体（hydrogenosome），是该虫特有的酶系。虫体柔软多变，活动力强（图 37－2）。

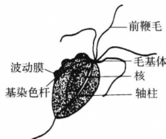


图 37－2 阴道毛滴虫

（二）生活史

阴道毛滴虫生活史简单，仅有滋养体期。虫体以纵二分裂法繁殖，以吞噬和吞饮摄取食物。虫体在外环境生命力较强，有一定抵御不良环境的能力。滋养体为本虫的感染期，通过直接或间接接触方式而传染。主要寄生在女性阴道，以阴道后穹隆多见，也可在尿道内发现；男性感染者一般寄生于尿道、前列腺，也可在睾丸、附睾或包皮下寄生。

（三）致病性

阴道毛滴虫的致病力随虫株及宿主生理状态而变化。正常情况下，健康妇女的阴道环境，因乳酸杆菌的作用而保持酸性（pH 值为 3.8～4.4），可抑制虫体或其他细菌生长繁殖，这称为阴道的自净作用。如果泌尿生殖系统功能失调，如妊娠、月经后使阴道内 pH 值接近中性，有利于滴虫和细菌生长。而滴虫寄生阴道时，消耗糖原，妨碍乳酸杆菌的酵解作用，影响了乳酸的浓度，从而使阴道的 pH 值转变为中性或碱性，滴虫得以大量繁殖，更促进继发性细菌感染，加重炎症反应。

大多数虫株的致病力较低，许多妇女虽有阴道毛滴虫感染，但无临床症状或症状不明显；毒力强的虫株则可引起明显的阴道炎。常见症状为外阴瘙痒，白带增多呈黄色泡沫状。

二、蓝氏贾第鞭毛虫

蓝氏贾第鞭毛虫（giardia lamblia stiles，1915）简称贾第虫。寄生在人体小肠、胆囊，主要在十二指肠，可引起腹痛、腹泻和吸收不良等症状，致贾第虫病（giardiasis），为人体肠道感染的常见寄生虫之一。

本虫分布于世界各地。近十多年来，由于旅游事业的发展，在旅游者中发病率较高，故又称旅游者腹泻，已引起各国的重视。

（一）形态

本虫生活史中有滋养体和包囊两个不同的发育阶段。

1. 滋养体 形似半个纵切的梨，长9.5～21 μm，宽5～15 μm，厚2～4 μm。两侧对称，前端钝圆，后端尖细；背面隆起，腹面扁平。腹面前半部向内凹陷成吸盘状陷窝，借此吸附在宿主肠黏膜上。有4对鞭毛。经铁苏木素染色后可见有1对并列在吸盘状陷窝底部的卵形的泡状细胞核，各核内有一个大的核仁。虫体有轴柱1对，纵贯虫体中部，不伸出体外。在轴柱的中部可见2个半月形的中体（图37－3）。

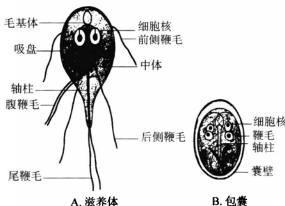


图37－3 蓝氏贾第鞭毛虫

2. 包囊 为椭圆形，囊壁较厚，大小为（10～14）μm×（7.5～9）μm。碘液染色后呈黄绿色，囊壁与虫体之间有明显的空隙，未成熟的包囊有2个核，成熟的包囊具4个核，多偏于一端。囊内可见到鞭毛、丝状物、轴柱等（图37－3）。

（二）生活史

成熟的四核包囊是感染期，包囊随污染食物和饮水进入人体，在十二指肠内脱囊形成两个滋养体。滋养体主要寄生在人的十二指肠内，有时也可在胆囊内，借吸盘状陷窝吸附于肠壁，纵二分裂法繁殖。如果滋养体落入肠腔而随食物到达回肠下段或结肠腔后，就形成包囊，随粪便排出。一般在硬度正常粪便中只能找到包囊。滋养体则可在腹泻者粪便中发现。包囊在外界抵抗力较强，为传播阶段。据估计，一次腹泻粪便中滋养体可超过1.4×10^{10}个，一次正常粪便中可有包囊9×10^{8}个。

（三）致病性

多数人感染后症状仅为带虫者。当大量滋养体吸附在小肠的肠壁上，对肠黏膜产生机械性损害，虫体的分泌物和代谢产物对肠黏膜微绒毛产生了化学性损害，破坏了肠黏膜的消化和吸收功能，使可溶性脂肪不易被吸收，则引起临床症状。本病主要症状是腹痛、腹泻、腹胀、呕吐、发热和厌食等，典型患者表现为以腹泻为主的吸收不良综合征，腹泻呈水样粪便，量大、恶臭、无脓血。儿童患者可由于腹泻，引起贫血等营养不良，导致生长滞缓。若不及时治疗，多发展为慢性，表现为周期性稀便，反复发作，大便甚臭，病程可长达数年。

当虫体寄生在胆道系统时，可能引起胆囊炎或胆管炎。如出现上腹疼痛、食欲缺乏、肝大以及脂肪代谢障碍等。

三、杜氏利什曼原虫

杜氏利什曼原虫又称黑热病原虫，其生活史有前鞭毛体和无鞭毛体两个时期。前者寄生于节肢动物（白蛉）的消化道内，后者寄生于哺乳动物或爬行动物的细胞内，通过白蛉传播，引起内脏利什曼病，又称黑热病。

（一）形态

寄生于人和其他哺乳动物内的无鞭毛体又称利什曼型或利杜体，卵圆形，大小为（2.9～5.7）μm×（1.8～4.0）μm，常见于巨噬细胞内。经瑞氏染色后，原虫细胞质呈蓝色，核圆形，呈红色或淡紫色。动基体位于核旁，着色较深。基体为点状与根丝体相连。寄生于白蛉消化道内的为前鞭毛体，成熟的前鞭毛体呈梭形，大小为（14.3～20）μm×（1.5～1.8）μm，核位于虫体中部，前部有动基体、基体和游离于虫体外的1根鞭毛（图37－4）。

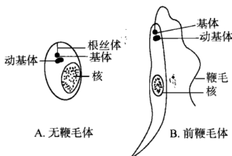


图37－4 杜氏利什曼原虫

（二）生活史

杜氏利什曼原虫的生活史发育过程中需要两个宿主即白岭和人或哺乳动物。

（1）在白蛉体内发育：当雌性白蛉（传播媒介）叮刺患者或被感染的动物时，血液或皮肤内含无鞭毛体的巨噬细胞被吸入胃内，发育为早期前鞭毛体。并以纵二分裂法繁殖，1周后发育成具感染力的前鞭毛体大量聚集在口腔及喙。当白蛉叮刺健康人时，前鞭毛体即随白蛉唾液进入人体。

（2）在人体内发育：感染有前鞭毛体的雌性白蛉叮吸人体或哺乳动物时，前鞭毛体即可随白蛉分泌的唾液进入其体内。一部分前鞭毛体被多形核白细胞吞噬消灭，一部分则进入巨噬细胞。前鞭毛体进入巨噬细胞后逐渐变圆，发育为无鞭毛体。无鞭毛体不断进行分裂繁殖，最终导致巨噬细胞破裂。游离的无鞭毛体又进入其他巨噬细胞，重复上述增殖过程。

（三）致病性

人体感染杜氏利什曼原虫后，经3～5个月或更长的潜伏期，即可出现症状及体征。无鞭毛体在巨噬细胞内繁殖，使巨噬细胞大量破坏和增生。导致患者出现肝、脾、淋巴结肿大，其中以脾大最为常见。浆细胞增生可增加球蛋白的合成，而肝功能受损又使白蛋白生成减少，所以患者出现白蛋白与球蛋白比例倒置。此外，脾功能亢进和免疫溶血可致血细胞减少。患者常发生鼻出血、牙龈出血等症状。蛋白尿及血尿的出现，可能由于患者发生肾小球淀粉样变性以及肾小球内有免疫复合物的沉积所致。

患黑热病时出现免疫缺陷，易并发各种感染疾病，是造成黑热病患者死亡的主要原因。

四、鞭毛虫的寄生虫学检查及防治原则

鞭毛虫感染可根据不同虫种采用不同方法检查。阴道毛滴虫感染可取阴道后穹隆分泌物、尿液沉淀物或前列腺分泌物，直接涂片法或涂片染色法镜检，必要时可做培养检查；蓝氏贾第鞭毛虫从粪便、十二指肠液或胆汁中检出滋养体及包囊可确诊；黑热病常取患者的骨髓及淋巴结穿刺，涂片染色镜检或培养，发现无鞭毛体即可诊断。

阴道毛滴虫滋养体在外界抵抗力较强，通过性生活直接传播或通过公共浴池、浴具等间接接触传播。改善公共设施，注意个人卫生与经期卫生为预防本病的主要措施；预防蓝氏贾第鞭毛虫感染应加强粪便管理，注意饮食卫生；防治黑热病应采取查治患者，捕杀病犬和灭蛉、防蛉等综合防治措施。治疗鞭毛虫患者常用的药物有甲硝咪唑、葡萄糖酸锑钠等。

第三节　孢子虫

一、疟原虫

疟原虫是引起疟疾的病原体。寄生于人体的疟原虫共有四种，即间日疟原虫、三日疟原虫、恶性疟原虫和卵形疟原虫。在我国主要是间日疟原虫和恶性疟原虫；其他两种少见，近年偶见国外输入的一些病例。

（一）形态

疟原虫的基本结构为核、胞质和胞膜。环状体以后各期尚有虫体消化分解血红蛋白后的终产物——疟色素。用瑞氏或姬氏染液染色后，核呈紫红色，胞质为天蓝至深蓝色，疟色素呈棕黄色、棕褐色或黑褐色。四种人体疟原虫的基本结构相同，但各期的形态又各有特点，可资鉴别。疟原虫在红细胞内生长、发育、繁殖的过程中形态变化很大。一般分为以下 3 个主要发育期。

1. 滋养体（trophozoite）　为疟原虫入侵红细胞后开始摄食和生长的阶段。按发育先后分为早期与晚期。早期滋养体胞核小，胞质少，中间有空泡，在显微镜下虫体多呈环状，故又称为环状体。随后虫体长大，胞核亦增大，胞质增多，有时伸出伪足，胞质中开始出现疟色素。被间日疟原虫和卵形疟原虫寄生的红细胞体积胀大，颜色变浅，开始出现薛氏小点。此时称为晚期滋养体，亦称大滋养体。

2. 裂殖体（schizont）　晚期滋养体发育成熟，出现核分裂后即称为裂殖体，早期的裂殖体核分裂而胞质未分裂，称为未成熟裂殖体；随着核的不断分裂，胞质也出现分裂，每一个核被部分胞质包裹，形成裂殖子，同时疟色素已经集中成团，称为成熟裂殖体。成熟裂殖体最终导致红细胞破裂，裂殖子被释放到血液中，随即侵入新的红细胞，开始下一轮生长繁殖。上述过程称为裂体增殖。

3. 配子体（gametocyte）　疟原虫经过数次裂体增殖后，部分侵入红细胞的裂殖子在发育过程中核增大但不再分裂，胞质增多而不形成伪足，最终发育成圆形、卵圆形或新月形的个体，称为配子体。配子体有雌雄之分：雌（大）配子体较大，胞质致密，疟色素多而粗大，核致密而偏于虫体一侧或居中；雄（小）配子体较小，胞质稀薄，疟色素少而细小，核疏松而位于虫体中央。

（二）生活史

所有疟原虫的生活史基本相同，需要人或动物和雌性按蚊两个宿主。在人体内，疟原虫先后在肝细胞和红细胞内进行无性生殖的裂体增殖。在红细胞内，除裂体增殖外，疟原虫尚可形成配子体，开始有性生殖的初期发育。当雌性按蚊叮咬人体后，配子体随血液进入蚊体，完成配子生殖，随后开始孢子增殖。

1. 在人体内发育的两个阶段

（1）红细胞外期：也称红细胞前期。当唾液腺中带有成熟子孢子的雌性按蚊刺吸人血

时，子孢子随唾液进入人体，在 30 min 内随血流侵入肝细胞，子孢子在肝细胞内变成圆形滋养体，通过摄取肝细胞内营养进行发育和裂体增殖，变为成熟的红外期裂殖体。各种疟原虫在肝细胞内和红细胞内的发育时间和每个入侵的子孢子所产生的裂殖子数不同，感染肝细胞因虫体成熟而被胀破后，裂殖子释出，一部分被巨噬细胞吞噬，其余则侵入红细胞，开始红细胞内期的发育。

目前认为间日疟原虫和卵形疟原虫的子孢子具有遗传学上不同的两种类型，即速发型子孢子（tachysporozoites，TS）和迟发型子孢子（bradysporozoites，BS）。当子孢子进入肝细胞后，速发型子孢子继续完成红外期的裂体增殖；而迟发型子孢子视虫株的不同，经过一段或长或短（数月至年余）的休眠期后，才完成红外期的裂体增殖。处于休眠期的子孢子被称为休眠子（hypnozoite）。恶性疟原虫和三日疟原虫无休眠子。

（2）红细胞内期（erythrocytic cycle，简称红内期）：红外期的裂殖子从肝细胞释放出来，进入血流后很快侵入红细胞，全过程为 10 ~ 15 min。

2. 疟原虫在按蚊体内的发育 当雌性按蚊叮咬患者或带虫者血液时，在红细胞内发育的各期原虫可随血液进入蚊胃，仅雌、雄配子体继续发育，其余各期原虫均被消化。在蚊胃内，雌、雄配子体发育成雌、雄配子。雌、雄配子受精形成合子。合子逐渐变长，可游动，成为动合子。动合子能穿过蚊胃壁，在胃弹性纤维膜下形成圆球形的卵囊。随着卵囊增大，囊内的核和胞质经反复分裂进行孢子增殖，生成成千上万个子孢子。子孢子随卵囊破裂释出，或由囊壁上的微孔逸出，随血淋巴集中于按蚊的唾腺。当受染蚊再次吸血时，子孢子即可随唾液进入人体，又开始在人体内发育（图 37 – 5）。

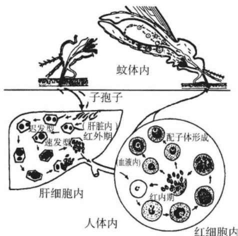


图 37 – 5 间日疟原虫生活史

（三）致病性

疟原虫的致病机制与侵入的虫种、虫株及其数量和人体的免疫状态有关。

1. 潜伏期 指疟原虫侵入人体到出现临床症状的间隔时间，包括红外期原虫发育的时间和红内期原虫经几代裂体增殖，裂殖子达到一定数量所需的时间。潜伏期的长短与进入人体的原虫种株、子孢子数量和机体的免疫力有密切关系。

2. 疟疾发作 典型的疟疾发作表现为周期性寒战、高热和出汗退热 3 个连续的临床症状。发作是由于红内期的裂体增殖所致。一般在典型疟疾发作之前，患者首先出现疲乏、头痛、全身不适、畏寒等前期症状。之后进入寒战期，患者全身发抖，颜面苍白，伴头痛、恶心，寒战可持续 2 ~ 6 h；随后体温骤升，出现高热，体温达到 39 ~ 40 ℃，颜面绯红，全身酸痛，头痛加剧，恶心、呕吐，发热可持续 2 ~ 6 h。恶性疟初发仅有恶寒感觉，但发热期可长达 20 ~ 36 h。伴随着血内刺激物被吞噬和降解，机体通过大量出汗，体温逐渐恢复正常，机体进入发作间歇阶段。疟疾的周期性发作与疟原虫红内期裂体增殖周期一致。典型的间日疟和卵形疟隔日发作 1 次；三日疟为隔 2 d 发作 1 次；恶性疟隔 36 ~ 48 h 发作 1 次。初发患者或不同种疟原虫混合感染时，或有不同批次的同种疟原虫重复感染时，疟原虫增殖不同步，发作间隔则无规律，多不典型。在多次发作后，随着机体对疟原虫产生的免疫力逐渐增

强，大量原虫被消灭，发作可自行停止。

3. 疟疾的再燃和复发 疟疾初发停止后，患者若无再感染，仅由于体内残存的少量红内期疟原虫在一定条件下重新大量繁殖，经数周至数月（三日疟曾有一例长达53年）又引起的疟疾发作，称为疟疾再燃。再燃与宿主抵抗力和特异性免疫力的下降及疟原虫的抗原变异有关。疟疾复发（relapse）指疟疾初发患者红内期疟原虫已被消灭，未经蚊媒传播感染，经过数周至年余，又出现疟疾发作。关于复发机制，其学说不一，其中子孢子休眠学认为是由于在肝细胞内的休眠子孢子复苏后，发育释放的裂殖子再进入红细胞内繁殖，引起疟疾发作。恶性疟原虫和三日疟原虫无迟发型子孢子，因而只有再燃而无复发；间日疟原虫和卵形疟原虫既有再燃，又有复发。

4. 凶险型疟疾 多见于恶性疟疾患者，也可见于重症间日疟。以脑型多见，临床表现为剧烈头痛、嗜睡、意识模糊，抽搐、惊厥，以致持续昏迷等，病死率高。其发生机制可能与被疟原虫寄生的红细胞与脑微血管内皮细胞发生黏连，引起脑血管阻塞，导致缺氧、脑细胞坏死有关。

5. 贫血与脾大 疟疾发作数次后可出现贫血，尤以恶性疟为甚。疟疾患者的贫血程度常超过疟原虫直接破坏红细胞的程度。脾脏在宿主抗疟原虫感染的过程中发挥了重要的作用。在某些热带疟疾流行区，由于反复感染，尤其是三日疟原虫感染，可因脾充血和单核-巨噬细胞增生而导致持续性脾大，最后出现“巨脾病”，亦称热带巨脾综合征。间日疟患者可出现急性脾大，容易引起脾脏破裂。

另外，疟原虫也可通过输血引起输血性疟疾；母体妊娠时因胎盘受损或分娩过程中母体血污染胎儿伤口，导致先天疟疾。

二、刚地弓形虫

刚地弓形虫（toxoplasma gondii nicolle & manceaux，1908）简称弓形虫，属真球虫目、弓形虫科。由法国学者 Nicolle 和 Manceaux 于1908 年在北非刚地梳趾鼠的肝、脾单核细胞内发现，因虫体呈弓形，故命名为刚地弓形虫。世界各地的弓形虫只有一个种，它是重要的专性细胞内寄生的机会性致病原虫，可引起人兽共患的弓形虫病。

弓形虫在其生活史中有 5 种发育形态，即滋养体、包囊、裂殖体、配子体和卵囊。其中对人体致病和传播有重要意义的为滋养体、包囊和卵囊。

1. 滋养体（trophozoite） 因增殖迅速又称速殖子。呈香蕉形或半月形，一端较尖，一端钝圆；一边扁平，另一边较膨隆；大小为（4~7）μm×（2~4）μm。经姬氏或瑞氏染色后可见胞浆呈蓝色，胞核呈紫红色，位于虫体中央。滋养体也可以数个至数十个寄生于宿主细胞内，这种被宿主细胞膜包绕的虫体集合体称假包囊。此期的虫体与弓形虫病急性发作有关，是致病阶段。

2. 包囊（cyst） 呈圆形或椭圆形，直径为 5~100 μm，具有一层富有弹性的坚韧囊壁，内含数个至数百个虫体，囊内的滋养体又称缓殖子。包囊可长期在组织内生存，是弓形虫慢性致病阶段，也是中间宿主之间或终宿主之间的主要感染来源。

3. 卵囊（oocyst） 亦称囊合子，呈圆球形，大小为 10 μm×12 μm，内含有 2 个孢子囊，每个孢子囊内含 4 个新月形子孢子（图 37-6）。

弓形虫的发育过程包括在猫及猫科动物体内进行有性生殖和无性生殖，猫及猫科动物是弓形虫的终宿主兼中间宿主。在人体或其他动物内只进行无性增殖，人体或其他动物是中间宿主。弓形虫对中间宿主的选择极不严格，绝大多数哺乳动物、人、家畜及家禽都是其易感

中间宿主。① 在中间宿主体内的发育：当猫粪内的卵囊或动物肉类中的包囊或假包囊被中间宿主如人、羊、猪、牛等吞食后，在肠内分别逸出子孢子、缓殖子或速殖子，随即侵入肠壁经血或淋巴进入全身各组织器官，如脑、淋巴结、肝、心、肺、肌肉等的有核细胞和网状内皮系统的细胞。虫体侵入宿主细胞是主动的，子孢子、缓殖子及速殖子除了在细胞质内繁殖外，也能在细胞核内繁殖。速殖子繁殖迅速，可在48 h内破坏宿主细胞，当宿主细胞被胀破后虫体又侵入新的宿主细胞，如此不断地循环。在免疫功能正常的机体，部分速殖子侵入细胞后，增殖速度减慢，转化为缓殖子，分泌成囊物质形成包囊。包囊在宿主体内可存活数月、数年，甚至终生。当机体免疫功能低下或长期应用免疫抑制剂时，组织内的包囊可破裂，释出缓殖子，进入血流和新的组织细胞继续发育增殖并转变为速殖子。② 在终宿主体内的发育：猫或猫科动物吞食卵囊、包囊或假包囊后，子孢子、缓殖子或速殖子分别在小肠内逸出，主要在回肠部位侵入小肠上皮细胞发育增殖，随后释出裂殖子，再侵入新的肠上皮细胞形成第二代裂殖体。经数代增殖后，部分裂殖子发育为雌、雄配子体，继续发育为雌、雄配子。雌、雄配子受精成为合子，最后发育成卵囊。卵囊从破裂的肠上皮细胞内逸出进入肠腔，随粪便排出体外，新排出的卵囊不具感染性，在适宜的温度、湿度环境条件下经1～4 d即发育为具有感染性的卵囊。同时，弓形虫也可在终宿主猫的肠外组织中进行无性增殖。



图37－6 刚地弓形虫形态

弓形虫病分为先天性弓形虫病和获得性弓形虫病两类。先天性弓形虫病为孕妇在孕期内感染弓形虫，并通过胎盘感染胎儿。受感染的胎儿可在出生时或出生后数月、数年出现症状。主要表现为脑积水、大脑钙化灶、视网膜脉络膜炎和智力低下、运动障碍等。母体在妊娠前感染弓形虫，一般不会传给胎儿；妊娠期的前三个月内感染，后果严重，可致流产、早产、死产，产出先天畸形儿，如小脑畸形、小眼畸形等。

获得性弓形虫病多为隐性感染，表现为淋巴结炎，伴发热和乏力，一般无需治疗可自愈。一旦发生恶性肿瘤、施行器官移植、长期接受放射治疗、应用免疫抑制剂或免疫缺陷者，可激活体内弓形虫大量增殖，可使隐性感染转为急性或亚急性，常可引起脑膜脑炎、肝炎、肺炎、心肌心包炎、广泛性肌炎、关节炎、肾炎和腹膜炎等严重的全身性弓形虫病甚至致死，如AIDS患者常并发弓形虫病脑炎而死亡。

三、隐孢子虫

隐孢子虫（cryptosporidium tyzzer，1907）广泛存在于动物及人体中，该虫是机会致病原虫，可引起人兽共患性隐孢子虫病。本病呈世界性分布，2岁以下的婴幼儿发病率较高。寄生于人体的主要是微小隐孢子虫（C. parvum），也是一种重要的腹泻病原。本病在国外的研究报道日趋增多，国内近几年也逐渐引起人们的注意。

隐孢子虫生活史中有滋养体、裂殖体、配子体和卵囊等阶段。卵囊呈圆形或椭圆形。直径为4～6 μm。成熟的卵囊内含有4个裸露的子孢子和由颗粒物组成的残留体。子孢子呈月牙形，大小为1.5 μm×0.75 μm，有一个核。未经染色的卵囊很难识别，用改良抗酸法染色后，在染成蓝绿色背景的标本中，虫体被染成玫瑰色。显微镜下，囊内子孢子呈不规则排列，残留体为颗粒状，呈暗黑色或棕色。

成熟卵囊为本虫的唯一感染阶段，随宿主粪便排出体外即具感染性。卵囊被人和易感动

物吞食后，在消化液作用下，囊内的4个子孢子逸出，附着并侵入肠上皮细胞，发育为滋养体，然后进行二代裂体增殖。第二代裂殖子释出后，经雌雄配子体，发育为雌雄配子，二者结合形成合子，再经孢子增殖发育成卵囊。卵囊有薄壁和厚壁两种类型，薄壁卵囊约占20%，子孢子逸出后直接侵入肠上皮细胞，依然进行裂体增殖，形成宿主自体内感染，所以一次吞食少量的卵囊，就可引起严重的或持续性感染。因此，免疫抑制患者能长期存在严重感染。厚壁卵囊约占80%，在肠上皮细胞或肠腔内经孢子化在囊内形成4个子孢子后，随宿主粪便排出体外即可感染新的宿主。完成整个生活史需5~11 d。

隐孢子虫主要寄生于小肠上皮细胞的刷状缘，由宿主细胞形成的纳虫空泡内。空肠近端是胃肠道感染该虫虫数最多的部位，严重者可扩散到整个消化道。肺、扁桃体、胰腺和胆囊等器官亦发现有虫体。由于虫体的寄生，破坏了肠绒毛的正常功能，影响消化吸收而发生腹泻。免疫功能受损者感染本虫后，通常症状明显而病情重，持续性霍乱样水泻最为常见。

四、孢子虫的寄生虫学检查及防治原则

采末梢血做薄血膜和厚血膜涂片，经姬氏或瑞氏染色后镜检疟原虫即可确诊疟疾。恶性疟应在发作开始采血，间日虐和三日疟应在发作后数小时至十余小时采血；诊断弓形虫感染可取羊水、血液、其他体液或活检组织直接染色镜检，但检出率低。动物接种或细胞培养法较为常用；隐孢子虫感染可取粪便标本做金胺－酚染色和改良抗酸染色。

防治疟疾应治疗患者和带虫者，包括现患者的治疗和休止期抗复发治疗。疟疾发作时可用氯喹、青蒿素等，以杀灭红细胞内期的疟原虫。杀灭红细胞外期疟原虫和配子体的药物有伯氨喹。乙胺嘧啶具有杀灭红外期疟原虫和抑制红内期未成熟裂殖体的作用，可作为预防用药。氯喹和伯氨喹合用，可根治间日疟或抗复发。坚持疟疾监测、加强流动人口的疟疾管理。防蚊、灭蚊可有效地切断疟原虫的传播途径；预防弓形虫感染应大力开展宣传教育，防止猫粪污染手指、食物及水源；注意饮食卫生，不食未煮熟的肉类、乳类等。治疗首选乙胺嘧啶和复方新诺明合用，对孕妇也可选螺旋霉素等；隐孢子虫经“粪－口”途径传播，注意环境和饮食卫生是主要的预防措施。



讨论与思考

1. 简述溶组织内阿米巴对人的危害。
2. 急性肠阿米巴患者的肠壁病变有何特点？
3. 间日疟原虫和恶性疟原虫红细胞内期形态有何不同？为何恶性疟原虫裂殖体在周围血液中不易发现？
4. 黑热病比其他四大寄生虫病易控制的原因何在？
5. 免疫功能低下或免疫缺陷者可能引起哪些急性原虫性寄生虫病？危害程度如何？

（胡英会）

第三十八章　医学节肢动物

【学习要点】 医学节肢动物、全变态、半变态、虫媒病的概念；常见医学节肢动物对人体的危害、所致疾病和综合性防制（治）措施；我国常见医学节肢动物的种类、形态及生活史。

第一节　概　述

一、医学节肢动物的主要形态特征及分类

节肢动物属无脊椎动物，种类繁多，分布广泛。以直接或间接方式危害人类健康的节肢动物称为医学节肢动物（medical arthropod）。节肢动物主要特征为：①躯体分节而且左右对称，具有成对的分节附肢。②体壁由几丁质的外骨骼组成。③循环系统开放式，整个循环系统的主体称为血腔，内含血淋巴。发育史大多经历蜕皮和变态。

医学节肢动物分属4个纲，即昆虫纲（Insecta）、蛛形纲（Arachnida）、唇足纲（Chilopoda）和甲壳纲（Crustacea）。与人类疾病关系密切的主要是昆虫纲和蛛形纲。①昆虫纲：虫体分头、胸、腹三部分。头部具有触角1对，胸部有足3对，多数种类有翅1～2对。与人类疾病有关的主要有蚊、蝇、蚤、虱及白蛉等。②蛛形纲：虫体分头胸部和腹部两部分，或头、胸、腹愈合成为一体，即躯体。无触角，无翅。幼虫有足3对，若虫和成虫有足4对。与人类关系密切的主要有蜱、螨等。

二、医学节肢动物的发育与变态

1. 生态　是指医学节肢动物与周围环境的相互关系。包括动物、植物等生物因素和地理、温度、湿度、雨量、光照及水域等非生物因素。它们对节肢动物的孳生习性、食性、季节消长、活动、栖息与越冬等都起着重要作用。

2. 变态　节肢动物从卵发育到成虫的过程中要经过形态结构、生理特征和生活习性上的一系列改变，称为变态。变态可分为全变态和半变态两种类型。①全变态：其生活史过程中有卵、幼虫、蛹及成虫4个阶段，各阶段形态结构、生理特征及生活习性完全不同，如蚊、蝇等。②半变态：生活史中有卵、幼虫、若虫及成虫4个阶段，或卵、若虫和成虫3个阶段。若虫虫体小，但与成虫形态相似，仅生殖器官未发育成熟，如臭虫和虱等。

三、医学节肢动物对人类的危害

（一）直接危害

直接危害指节肢动物本身对人体直接造成的损害，包括以下几个方面。

1. 骚扰和吸血　蚊、蚤、虱、臭虫、蜱、螨等叮刺吸血，被叮咬处的痒感，甚至荨麻疹可直接影响人们的工作和睡眠。

2. 刺螫和毒害　有些节肢动物具有毒腺、毒毛或者体液有毒，刺螫时分泌的毒液注人人体可引起组织损伤。例如，蜱吸血时将毒液注入人体，导致神经传导阻滞而出现肌肉麻痹，引起瘫痪。

3. 寄生　一些节肢动物可直接寄居在人体组织或器官内而造成损害。例如，蝇类的幼虫可寄生于人体，引起蝇蛆病；蠕形螨寄生在人体毛囊、皮脂腺内，可引起蠕形螨病。

4. 超敏反应　节肢动物的躯体成分及其分泌物、排泄物及皮壳等，都可以成为致敏原，引起宿主过敏反应，如尘螨可以引起尘螨性哮喘、过敏性鼻炎；粉螨、革螨引起的螨性皮炎等。

（二）间接危害

节肢动物携带病原体并传播疾病为节肢动物的间接危害。能传播疾病的节肢动物称为媒介节肢动物。由节肢动物传播的疾病称为虫媒病。虫媒病的种类很多，其所传播的病原体包括细菌、病毒、立克次体、螺旋体、原虫、蠕虫等。根据病原体与节肢动物的关系，将节肢动物传播疾病的方式分为以下两类：

1. 机械性传播　节肢动物在传播病原体时只是起到运输、携带作用，病原体的形态、数量不发生变化，如蝇传播痢疾、伤寒、霍乱等。

2. 生物性传播　某些节肢动物是病原体的宿主，病原体必须在这些节肢动物体内经过发育或增殖后再传播给新的宿主，这类传播称为生物性传播。根据病原体在节肢动物体内发育或增殖的情况分4种类型。①发育式：如丝虫在蚊体内的发育。②增殖式：如鼠疫耶尔森菌在蚤体内的增殖。③发育增殖式：如疟原虫必须在按蚊体内发育和繁殖成为子孢子后才能感染人。④经卵传递式：如恙虫病立克次体必须经恙螨卵传递至下一代才能传播给人。节肢动物不但能在人与人之间传播疾病，也能在动物与动物、动物与人之间传播疾病。所传播的病原体包括病毒、细菌、立克次体、原虫及蠕虫等。因此，医学节肢动物既是某些疾病的传播媒介，又是病原体的长期保虫宿主，成为自然疫源性疾病长期存在的重要流行因素，在流行病学上具有十分重要的意义。

四、医学节肢动物的防制（治）原则

医学节肢动物的防制是预防和控制各种虫媒传染病的重要手段。必须从实际出发，针对其薄弱环节，制订综合性防制措施。贯彻防早、防小、防了的原则，因时因地制宜地对各种医学节肢动物给予相应合理的环境治理、化学防制、物理防制等有效手段。

1. 环境治理　根据媒介节肢动物的生态和生物学特点，通过改变环境达到减少媒介孳生，如疏通沟渠，填平坑洼，翻盆倒罐，堵塞树洞，清除垃圾、杂草等；此外，可通过改善人们的居住条件和生活习惯，搞好环境卫生，减少或避免人、媒介、病原体三者的接触机会，防止虫媒病的传播。

2. 化学防制　用化学杀虫剂毒杀节肢动物，是当今最广泛而常用的方法。常用的制剂

有：有机磷杀虫剂、合成拟除虫菊酯杀虫剂、昆虫生长调节剂、有机氯杀虫剂，驱避剂等。

3. 物理防制 利用各种机械、热、光、声、电等手段，以捕杀、隔离或驱赶害虫。

4. 生物防制 利用生物天敌如青蛙、鱼、微生物和寄生虫等杀灭节肢动物生活史中的不同阶段。

5. 遗传防制 改变或移换节肢动物的遗传物质，以降低其繁殖能力，从而达到减少或消灭节肢动物的目的。例如，培养大量的绝育雄性害虫，释放于自然界，使之与自然界雌虫交配，产出未受精卵，使其种群逐渐减少或灭绝。在遗传防制中有辐射不育、化学不育、杂交不育和染色体易位等方法。

在采取综合性防制的同时，要做好个人防护，及时治疗患者、带虫者和病畜，加强卫生检疫和控制自然疫源地。

第二节 我国常见的医学节肢动物

一、蚊

蚊（mosquitn）的种类很多，迄今为止已发现 3 350 多种和亚种。我国目前已发现的有 18 属近 400 种（亚种）。与疾病有关的蚊类主要有按蚊属、库蚊属和伊蚊属。

（一）形态

蚊属小型昆虫，成蚊长约 1.6 ~ 12.6 mm，呈黑色、灰褐色或棕色。虫体分头、胸、腹三部分（如图 38 -1）。

1. 头部 似半球形，有复眼、触角及触须各一对。在头前下方有一前伸的刺吸口器（亦称喙），末端有一对唇瓣。复眼发达，在头部两侧，由许多小眼面构成。

2. 胸部 分前胸、中胸和后胸三节，中胸发达，前胸、中胸和后胸各有足一对。中胸侧面有翅一对，后胸有一对由翅演化而成的平衡棒。

3. 腹部 由 10 节组成，各节间可伸缩，末端 3 节形成外生殖器官。

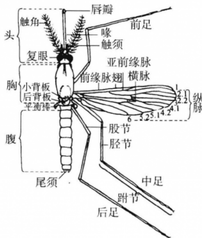


图 38 -1 雌性成蚊外部形态

（二）生活史

蚊的发育为全变态，生活史分卵、幼虫、蛹及成虫 4 个阶段。三属蚊虫卵、幼虫、蛹、成虫各期形态比较见图（38 -2）。

卵、幼虫、蛹 3 期生活在水中，成虫生活在陆地。雌蚊产卵于积水中，在 30 ℃时经2 ~ 3 d 可孵出幼虫，幼虫以水中微小生物为食，经 5 ~7 d 蜕皮 4 次化为蛹，再经 1 ~2 d 羽化为成蚊。蚊的全部生活史需 7 ~15 d。一年繁殖 7 ~8 代。

雌蚊在 10 ℃以上叮人吸血，除伊蚊白天吸血外，其他蚊类多在夜晚吸血。气温低于 10 ℃时蚊类开始越冬。温度、湿度及雨量对蚊的季节消长有很大影响。在江南，蚊虫 3 月开始出现，5 月密度上升，7 ~9 月达高峰，以后逐渐下降。

（三）蚊与疾病的关系

1. 疟疾　人类疟疾的传播媒介为按蚊。在我国平原地区为中华按蚊；长江流域的山区和丘陵地带为嗜人按蚊；南方山区和森林地带主要为微小按蚊和大劣按蚊。

2. 丝虫病　班氏丝虫病的传播媒介主要为淡色库蚊、致倦库蚊；马来丝虫病的传播媒介为中华按蚊和嗜人按蚊。

3. 流行性乙型脑炎　病原体为流行性乙型脑炎病毒。传播媒介为三带喙库蚊、致倦库蚊、白纹伊蚊等。病毒可在蚊体内越冬，并能经卵传至下一代。

4. 登革热　主要传播媒介为埃及伊蚊及白纹伊蚊。

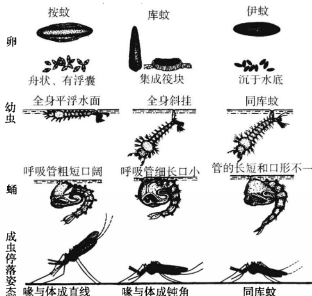


图 38－2　三属蚊各期形态比较

二、蝇

蝇（fly）的种类多，分布广泛，全世界已知 34 000 多种。我国约有 2 500 种与疾病有关，蝇多属蝇科、丽蝇科、麻蝇科和狂蝇科。

（一）形态

成蝇一般长 4～14 mm。呈暗灰、黑、黄褐色等，有些种类带有金属光泽，全身覆有鬃毛。

1. 头部　近似半球形，复眼大，有一对触角。头部下方为吮舐式口器，少数吸血蝇类的口器为刺吸式。

2. 胸部　前胸和后胸退化，中胸特别发达。中胸背板上的鬃毛、斑纹，可作为分类依据。一对翅着生于中胸背板两侧，有足 3 对，末端有爪及发达爪垫各 1 对，爪间突 1 个。爪垫上密布细毛，可分泌黏液，有黏附作用并能携带病原体。

3. 腹部　圆筒状，末端尖圆。腹部分 10 节，从背面可见 5 节，其余退化或变为外生殖器。雄蝇外生殖器是分类的重要特征。

（二）生活史

除少数蝇种，如麻蝇直接产蛆外，绝大多数蝇的生活史分卵、幼虫、蛹和成虫 4 期（图 38－3）。成蝇羽化后 2～3 d 即可交配产卵，从卵发育至成蝇，需 8～10 d，1 只蝇可繁殖十几代。成蝇寿命为 1～2 个月。蝇类多孳生于腐败的有机物，如粪便垃圾、腐败的动、植物上等。成蝇可黏附携带大量的病原体，故成为重要的传播媒介。

（三）蝇与疾病的关系

1. 机械性传播　是蝇类主要的传病方式，所传播的疾病有：①肠道传染病：伤寒、细菌性痢疾、阿米巴病等。②皮肤病：如雅司病。③眼病：沙眼、结膜炎等。

2. 生物性传播　有的非吸血蝇可充当眼结膜吸吮线虫的中间宿主，如变色纵眼果蝇；

图 38－3 蝇的形态和生活史

在非洲，舌蝇可传播锥虫病（睡眠病）。

3. 蝇蛆病 蝇类幼虫寄生于组织或器官中，可引起蝇蛆病。

三、蚤

蚤（fleas）俗称跳蚤，成虫体小，长约 3 mm，侧扁，呈棕黄或黑褐色。体分头、胸、腹三部，头部有发育程度不同的眼，有触角和刺吸式口器；胸部无翅，足 3 对较粗壮；腹 10 节。蚤的发育过程有卵、幼虫、蛹和成虫（图 38－4）。

蚤多孳生于宿主的起居之处，如土炕、床下、鼠洞和犬舍等处的尘土及缝隙中。蛹羽化为成虫后可立即交配、吸血。蚤有边吸血，边排粪的特点，从而造成了某些疾病的传播和流行。

蚤对人体的危害除叮刺吸血、骚扰外，主要传播鼠疫、地方性斑疹伤寒。亦可作为犬复孔绦虫、微小膜壳绦虫和缩小膜壳绦虫的中间宿主，人因误食含似囊尾蚴的蚤而感染。

图 38－4 蚤生活史

四、虱

虱（lice）为人体体外永久性寄生虫。寄生人体的虱有人虱和阴虱。人虱分为人头虱和人体虱。虱为不完全变态，分卵、若虫及成虫三期（图 38－5）。

人头虱多寄生于头部的毛发部分，产卵于发根。人体虱主要寄居于内衣、裤的皱缝内，以衣领和裤腰处为多，卵多产于衣服皱褶的纤维上。耻阴虱多寄生于阴毛、肛周毛等处。虱均嗜吸人血，常边吸血边排便。虱对温度、湿度极为敏感，最适温度为 29～32 ℃，当人体体温升高、出汗或死亡后变冷时，则迅速爬离原宿主，另觅新宿主寄生，此习性与传播疾病有关。

图 38－5 虱成虫和卵

虱叮咬后，局部皮肤可出现瘙痒和丘疹，皮肤搔破后可继发细菌感染。人虱传播的疾病主要为流行性斑疹伤寒及流行性回归热等。

五、白蛉

白蛉是一种小型双翅目吸血昆虫。世界上已发现600余种，我国目前已报道30多种。白蛉成虫长1.5～4 mm，体浅灰或棕黄色，全身有细毛，背驼。白蛉的发育为全变态（图38－6）。

白蛉体小，飞行力弱，活动范围小，多做跳跃式飞行。其活动时间多为黎明和黄昏。白蛉的危害，除叮人吸血外，主要传播黑热病。我国黑热病的传播媒介为中华白蛉，其次是中华白蛉长管亚种、吴氏白蛉和亚历山大白蛉。

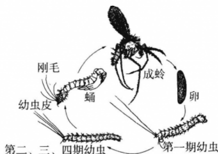


图38－6　白蛉生活史

六、蜚蠊

蜚蠊（cockroaches）俗称蟑螂，属昆虫纲的蜚蠊目。我国室内常见的有德国小蠊、美洲大蠊等。

成虫椭圆形，背腹扁平，棕褐色或红褐色具油亮光泽，体长10～30 mm。头小，口器咀嚼式向下弯曲，触角细长，有复眼1对。胸部有翅2对，足3对（图38－7）。蜚蠊为不完全变态，分卵、若虫和成虫三个时期。

蜚蠊为杂食昆虫，嗜食新鲜或腐败淀粉食物及人、畜排泄物等。其分布甚广，喜群居，白天隐藏于靠近有水分、食物、温暖而黑暗的夹缝里，如厨房、食堂、饭馆等处，夜间出来摄食及交配。

蜚蠊可携带细菌、真菌、病毒、寄生虫卵、原虫包囊等30多种病原体。其危害主要通过污染食物、食具等机械性传播病原体。人接触蜚蠊的分泌物或粪便可引起过敏性哮喘、皮炎等疾病。



图38－7　蜚蠊生活史用

七、蜱

蜱（ticks）分软蜱和硬蜱。我国已知软蜱10多种，硬蜱100多种。软蜱的形态结构和硬蜱基本相似，但颚体较小，位于虫体腹面，躯体背面无盾板。从外形看难区别雌、雄（图38－8）。

蜱的发育过程分卵、幼虫、若虫、成虫四个时期。在适宜条件下卵经2～4周孵出幼虫，幼虫饱食后经1～4周发育为若虫。若虫饱食后经1～4周蜕变为成虫。



图38－8　全沟蜱颚体及成虫背面观

硬蜱产卵在牧场、林区、草原等处。软蜱产卵在人畜住处的缝隙或鸟巢穴中。蜱对人体的危害包括：①直接危害：主要是蜱在叮咬吸血时被叮咬的局部充血、水肿，甚至继发细菌感染，使局部组织出现炎症，有的硬蜱和软蜱在吸血过程中涎液能分泌麻痹神经的毒素，引起蜱瘫痪。②传播疾病：蜱是人兽共患病的重要传播媒介，可传播的病原体有病毒、螺旋体、立克次体、细菌等。

八、螨

（一）疥螨

疥螨（scab mites）为寄生于人和哺乳动物皮肤表皮层内的寄生虫。寄生于人体的疥螨为人疥螨。成虫近圆形，淡黄或乳白色。雌螨体长约0.3～0.5 mm，雄螨略小。颚体小，位于体前端，主要由1对钳状螯肢和1对圆锥状须肢组成。腹面有4对粗短呈圆锥形的足（图38－9）。

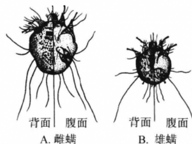


图38－9 人疥螨成虫

疥螨发育过程分卵、幼虫、前若虫、后若虫及成虫五期。

疥螨是疥疮的病原体。多寄生于人体皮肤薄嫩处，如指缝、肘窝、腋窝、腹股沟、足趾间等，以角质层组织和渗出的淋巴液为食，并以螯肢和足在皮下开凿，逐渐形成蜿蜒隧道。在疥螨侵犯皮肤的入口处可发生针尖大的丘疹和疱，主要症状为局部奇痒，尤其夜间睡眠时虫体活动增强，瘙痒更甚。患者常搔破皮肤，引起出血或继发细菌感染。疥螨的传播多为直接接触，如与患者同床睡眠或间接地使用患者的用具或穿患者衣裤而受感染。

实验诊断最可靠的方法是从隧道中找到虫体，如用消毒针头将隧道尽端挑破，取出疥螨在镜下鉴定，也可用刀片沾少量矿物油在丘疹处连刮数次，将刮取物放镜下检查，此法常可查到幼虫。

防治措施为加强卫生宣传教育，注意个人卫生，避免与患者接触或使用他们的衣物。患者衣物和公用被褥、床单、枕巾、浴巾等物要用蒸汽或煮沸消毒处理。治疗药物有硫黄软膏、苯甲酸苄酯擦剂等。

（二）蠕形螨

蠕形螨俗称毛囊虫（follicle mite），虫体细小似蠕虫状，是一种永久性寄生螨。寄生人体的蠕形螨有两种，即毛囊蠕形螨和皮脂蠕形螨。

成虫乳白色，长0.1～0.4 mm，由颚体、足体和末体三部分组成（图38－10）。

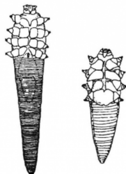


图38－10 蠕形螨

蠕形螨生活史为半变态。两种蠕形螨的发育基本相似，有卵、幼虫、前若虫、若虫、成虫五个期。蠕形螨各期均寄生于人体皮肤皮脂腺发达的部位，尤以鼻尖、鼻翼、眼周围、唇、颊、颏、前额处最多，其次是颈、乳头、胸、背部等处。

目前一般认为人体蠕形螨为条件致病寄生虫，大多数人为无明显症状的带虫者。在面部有痤疮、脂溢性皮炎、红斑丘疹、酒糟鼻的患者中，蠕形螨的感染率明显高于健康人。由于从酒渣鼻患者病理切片中观察到大量蠕形螨及一系列病理变化，有人认为蠕形螨寄生可能是导致酒渣鼻的主要病因之一。

实验诊断可用皮肤刮拭法或透明胶纸法检查。预防蠕形螨感染，要注意个人卫生，尽量不使用患者和带螨者的毛巾、脸盆、枕巾。治疗可口服甲硝唑、伊维菌素等，亦可外用甲硝

唑霜、硫黄软膏等。

（三）尘螨

尘螨（dust mites）普遍存在于居室内的尘埃和储藏物中。与人类关系密切的常见种类有屋尘螨和粉尘螨。

成虫椭圆形，乳黄色，体长0.17～0.50 mm。尘螨发育过程有卵、幼虫、第一期若虫、第二期若虫、成虫（图38－11）。

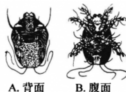


图38－11　屋尘螨（雄螨）

尘螨的排泄物、分泌物及死亡虫体的分解产物是强烈的致敏原，可引起超敏反应性疾病，如尘螨性哮喘、过敏性鼻炎、过敏性皮炎、婴幼儿湿疹等。

尘螨分布极为广泛。尘螨性过敏反应发病因素较多，常与遗传、职业、地区及接触等因素有关。因此注意清洁卫生，经常清除室内尘埃，勤洗衣服、勤晒被褥床垫，经常保持室内通风、干燥等，以清除尘螨孳生地。灭螨可用尼帕净、虫螨磷等杀螨剂。对患者可用尘螨重组变应原进行脱敏治疗。



讨论与思考

1. 何为变态、全变态、半变态、虫媒病？
2. 医学节肢动物对人体有哪些危害？
3. 简述医学节肢动物的防制（治）原则。
4. 蚊、蝇、蚤、虱、白蛉、蜚蠊、蜱和螨能传播哪些疾病？

（杨增茹）

参 考 文 献

[1] 金伯泉．医学免疫学［M］.5版．北京：人民卫生出版社，2008.
[2] 李凡．医学微生物学［M］.6版．北京：人民卫生出版社，2008.
[3] 安云庆．医学免疫学［M］.2版．北京：人民卫生出版社，2006.
[4] 刘晶星．医学微生物学与寄生虫学［M］.2版．北京：人民卫生出版社，2006.
[5] 陆德源．医学微生物学［M］.5版．北京：人民卫生出版社，2001.
[6] 陈慰峰．医学免疫学［M］.3版．北京：人民卫生出版社，2001.
[7] 周正任．医学微生物学［M］.6版．北京：人民卫生出版社，2003.
[8] 肖纯凌，赵福玺．病原生物学和免疫学［M］.6版．北京：人民卫生出版社，2010.
[9] 黄敏，吕小讯，徐威．微生物学与免疫学［M］．北京：人民卫生出版社，2007.
[10] 沈关心．微生物学与免疫学［M］．北京：人民卫生出版社，2007.